Konstanter Arzneistofftransport durch Verteilungsmembranen und Vorhersagemöglichkeiten mit Hilfe der Polymereigenschaften

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Johann Lichey
aus Haunstetten

Düsseldorf
1982

Konstanter Arzneistofftransport durch Verteilungsmembranen und Vorhersagemöglichkeiten mit Hilfe der Polymereigenschaften

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Johann Lichey
aus Haunstetten

Düsseldorf
1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Professor Dr. B.C. Lippold

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Baumgarten

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 7. 1982

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Bernhard C. Lippold, unter dessen Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die vielfältige Förderung und großzügig gewährte Unterstützung meiner Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Dr. Bärbel H. Lippold, die mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen meine Arbeit sehr gefördert und bereichert hat.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Lehrstuhls Pharmazeutische Technologie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0049

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A)	Einführung	1
B)	Ergebnisse der Untersuchungen	3
1.	Eingesetzte Membranen	3
1.1	Obersicht	3
1.2	Migration	7
1.3	Ionendurchlässigkeit	8
2.	Permeabilitäten der Folien für Arzneistoffe	16
2.1	Allgemeine Oberlegungen zum Arzneistofftransport durch Membranen	16
2.1.1	Diffusionswege	16
2.1.2	Diffusionskinetik	18
2.2	Untersuchungsbedingungen	27
2.2.1	Arzneistoffe und ihre Eigenschaften	27
2.2.2	Versuchsdurchführung	27
2.3	Membrandiffusion ausgewählter Arzneistoffe durch unterschiedliche Kunststoffe	30
2.3.1	Dimetinden	30
2.3.2	Salicylamid	33
2.3.3	Liothyronin	37
2.3.4	Phenylalanin	40
2.3.5	Vergleich der Permeabilitäten für Dimetinden, Salicylamid und Liothyronin	40
2.3.6	Bewertung der Permeabilität	43
3.	Einfluß von Verteilungs- und Diffusionskoeffizient auf den Arzneistofftransport durch Kunststoffolien	44
3.1	Verteilungskoeffizienten aus Sorptionsversuchen (VK')	45
3.1.1	Konzentrations- und pH - Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten	45
3.1.2	Zusammenhang zwischen Permeabilität und extrapolierten Verteilungskoeffizienten (VK_{ext}) bei verschiedenen Folien	49
3.1.3	Zusammenhang zwischen Permeabilität und experimentellen Verteilungskoeffizienten (VK') bei einer Folie für verschiedene Arzneistoffe	55
3.2	Effektive Diffusionskoeffizienten	59
3.2.1	Diffusionskoeffizienten aus der Anlaufphase der Membrandiffusion (D_L)	60

3.2.2	Diffusionskoeffizienten aus der Freisetzung (D_F)	64
3.2.2.1	Freigabekinetik	64
3.2.2.2	Untersuchungsbedingungen	66
3.2.2.3	Ergebnisse und Diskussion	66
3.2.3	Vergleich der nach verschiedenen Methoden ermittelten Diffusionskoeffizienten	77
3.2.4	Zusammenhang zwischen Permeabilität und Diffusionskoeffizient (D_F)	84
3.2.5	Diffusionskoeffizient und Molekülgröße	89
3.3	Berechnete Verteilungskoeffizienten	94
3.4	Schlußdiskussion zum Arzneistofftransport durch Kunststoffolien	98
4.	Beziehung zwischen Diffusionskoeffizient bzw. Verteilungskoeffizient und Membranparametern	110
4.1	Membranparameter	111
4.1.1	Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten	111
4.1.2	Dielektrizitätskonstante	115
4.1.3	Wasserdampfdurchlässigkeit	117
4.1.4	Glasumwandlungstemperatur	121
4.1.5	Dichte	124
4.2	Prüfung auf Zusammenhänge zwischen effektiven Diffusionskoeffizienten D_F und Membranparametern	124
4.2.1	Wasserdampfdurchlässigkeit und D_F - Werte	125
4.2.2	Glasübergangstemperatur und D_F - Werte	128
4.2.3	Dichte und D_F - Werte	130
4.2.4	Dielektrizitätskonstante und D_F - Werte	130
4.2.5	Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten und D_F - Werte	134
4.3	Gesichtspunkte für die Auswahl von Membranen zur Steuerung von Arzneistofffreigabeprozessen	136
5.	Auswirkungen von Eigenschaften der Arzneistoffe auf ihren Transport durch Polymermembranen	137
5.1	Verteilungskoeffizient und Sättigungslöslichkeit	137
5.2	Wasserstoffionenkonzentration und Konzentration an diffundierbarer Substanz im Fall von Suspensionen	138
5.2.1	Carbutamid	140

5.2.2	Dimetinden	145
5.2.3	Bedeutung für die Praxis	147
5.3	Grenzflächenaktivität	150
5.4	Kristalliner bzw. amorpher Zustand des Bodenkörpers	153
6.	Untersuchungen zu Arzneistoffeigenschaften	155
6.1	Löslichkeits - pH - Profile von Dimetinden und Liothyronin; Oberflächenaktivität	155
6.1.1	Mathematische Ableitung	156
6.1.2	Ergebnisse und Diskussion	157
6.2	Dissoziationskonstanten von Dimetinden	167
6.3	Makro- und Mikrokonstanten für das zwitterionische Liothyronin	170
6.3.1	Theoretische Grundlagen	171
6.3.2	Auswertung der experimentellen Befunde	175
6.3.3	Temperaturabhängigkeit der pK - Werte von Liothyronin	177
6.4	Lösungsgeschwindigkeit von Dimetinden	180
C)	Experimenteller Teil	184
1.	Arzneistoffe	184
1.1	Gewinnung von Dimetindenbase	184
1.2	Analytik	184
1.3	Stabilität	186
1.4	Sättigungslöslichkeiten und Löslichkeits - pH - Profile	186
1.5	Potentiometrische pK_c - Bestimmung	187
1.6	Spektralphotometrische Bestimmung der phenolischen Protolyse von Liothyronin	188
1.7	Oberflächenspannung	188
1.8	Verteilungskoeffizienten	191
1.8.1	Membran/wäßrige Phase	191
1.8.2	Paraffin/wäßrige Phase bzw. Siliconöl/ wäßrige Phase	191
1.9	Lösungsgeschwindigkeit von Dimetinden	193
1.10	Sorption von Dimetinden durch Pumpschlauch	193

2.	Membranen	193
2.1	Dickenmessung	193
2.2	Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten	196
2.2.1	Vorbereitung der Proben	196
2.2.2	Meßvorgang und Auswertung	196
2.2.3	Meßbedingungen	198
2.3	Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten	199
2.4	Ionendurchlässigkeit und Abgabe von Zuschlagstoffen	200
3.	Membrandiffusion	200
4.	Arzneistofffreisetzung aus Kunststoffmatrix	204
4.1	Beladen der Folien	204
4.2	Freigabe	205
	Hilfsstoffe und Hersteller	208
	Arzneistoffe und Hersteller	209
	Anhang 1	210
	Anhang 2	211
D)	Zusammenfassung	212
E)	Literaturverzeichnis	217

A) Einführung

Eine wesentliche Zielsetzung bei der Entwicklung von Arzneiformen ist die gesteuerte, lang anhaltende Freisetzung des Arzneistoffes zur Aufrechterhaltung der gewünschten Wirkung. Diese läßt sich mit Hilfe von sogenannten Therapeutischen Systemen (40) verwirklichen. Hiermit kann der Arzneistoff mit vorausbestimmter Geschwindigkeit dem Organismus zugeführt werden. Die medikamentöse Therapie wird dadurch effektiver und sicherer. Derartige, auf unterschiedlichen Prinzipien beruhende Depotarzneiformen sind sowohl für lokale als auch systemische Behandlung einsetzbar; solche zur Anwendung am Auge, in der Vagina, auf der Haut, zur peroralen Applikation und zur Implantation haben bereits in die Therapie Eingang gefunden.

Konstante Arzneistoffzufuhr - vergleichbar mit einer Infusion - läßt sich dann erzielen, wenn eine Arzneiform aus einer gesättigten Lösung im Innern und einer geschwindigkeitsbestimmenden äußeren Polymerbarriere besteht.

Die Auswahl des Polymers und die galenische Gestaltung der Arzneiform erlauben dann eine Steuerung der Freigabegeschwindigkeit (3, 58, 92) entsprechend den therapeutischen Bedürfnissen. Bei Verwendung von unporösen, lipophilen Polymermembranen beeinflussen sowohl die Diffusion des Arzneistoffes im Polymer als auch seine Verteilung zwischen Lösung und Polymerhülle die Transportgeschwindigkeit, die sich mit Hilfe der Permeabilitätskonstante charakterisieren läßt.

In der vorliegenden Arbeit werden die Permeabilitäten verschiedener Kunststoffmembranen für Arzneistoffe ermittelt. Ihre Kenntnis erlaubt es zu überprüfen, inwieweit Vorhersagen zum Transport anderer Arzneistoffe möglich sind.

Außerdem gilt es, beim Vergleich verschiedener Polymermaterialien die Bedeutung von Diffusionskoeffizient einerseits und Verteilungskoeffizient andererseits für die Permeabilität zu ermitteln.
Ein weiteres Ziel ist die Auffindung von Zusammenhängen zwischen den Permeabilitäten verschiedener Polymerer und deren sonstigen Eigenschaften. Zur Charakterisierung der Kunststoffe sind dabei möglichst einfach zu bestimmende Parameter heranzuziehen und ihre Bedeutung für Diffusions- und Verteilungskoeffizient abzuklären. Aus der Veränderung solcher Membraneigenschaften innerhalb eines Folienkollektivs könnte somit eine Abschätzung der entsprechenden Transportparameter ermöglicht werden. Die Kenntnis derartiger Zusammenhänge erleichtert die Auswahl von Membranmaterialien zur Herstellung von Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstofffreigabe.
Im Rahmen dieser Arbeit wird darüber hinaus an dissoziierenden Arzneistoffen die pH - Abhängigkeit ihres Transportes aus gesättigten Lösungen mit Bodenkörper untersucht. Grundlage für die Diskussion dieser Ergebnisse bilden die entsprechenden Löslichkeits - pH - Profile.

B) Ergebnisse der Untersuchungen

1. Eingesetzte Membranen

1.1 Obersicht

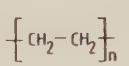
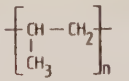
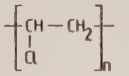
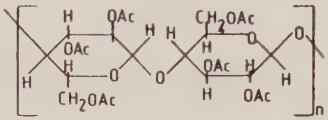
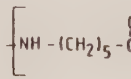
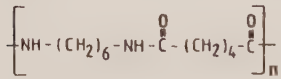
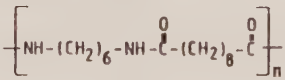
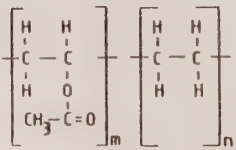
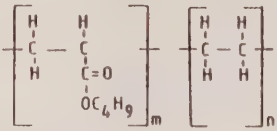
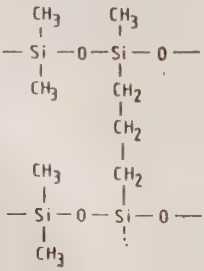
Die bei den Untersuchungen verwendeten Kunststoffolien (Tab. 1) stellen lipophile, unporöse Membranen dar. Ihre Auswahl erfolgt sowohl nach pharmazeutisch-technologischen Gesichtspunkten als auch unter Berücksichtigung ihrer chemischen Zusammensetzung, wobei darauf geachtet wird, daß die Kunststoffe möglichst wenig Zuschlagstoffe enthalten.

Entsprechend der chemischen Struktur der Polymeren lassen sich die zur Untersuchung gelangten Kunststofftypen prinzipiell in Uni- und Copolymere (46) unterscheiden (Tab. 1).

Unipolymere:

Zu dieser Gruppe gehören 8 der insgesamt 12 Folientypen. Polyethylen, Polypropylen und Polyvinylchlorid zählen zu den Polyolefinen. Bei der verwendeten Polyethylenfolie (PE) handelt es sich um ein verzweigtkettiges Hochdruckpolyethylen niedriger Dichte mit einem kristallinen Anteil von 40-45% (8). Zusatzstoffe sind lt. Hersteller nicht enthalten (7). Die Polymerfäden der Polypropylenfolie (PP) sind isotaktisch orientiert, daraus resultiert ein kristalliner Anteil von ca. 60% (102). Die biaxial gestreckte Folie ist weichmacherfrei (52). Die beiden weichmacherfreien Polyvinylchlorid - Folien (PVC-N, PVC-UG) (53) unterscheiden sich im Herstellungsverfahren (Suspensions- bzw. Emulsionspolymerisation) (54) und im Gehalt an Zusatzstoffen, welche zu mehr oder weniger stark getrübten Produkten führen (115, 121).

Tab. 1: Verwendete Kunststoffolien

Folienmaterial	Grundeinheit	Handelsname® u. Hersteller	gewählte Kurzbezeichnung
Thermoplaste			
a) Unipolymere			
Polyethylen		Lupolen 1820 H (BASF, Ludwigshafen)	PE
Polypropylen		Trespaphan NNA (Kalle, Wiesbaden)	PP
Polyvinylchlorid		Genotherm UG Genotherm N (Kalle, Wiesbaden)	PVC-UG PVC-N
Cellulosetriacetat		SR 30 TK (Stock, Starnberg)	CA
Polyamid 6		Ultramid B 4	PA 6
Polyamid 66		Ultramid A 4	PA 66
Polyamid 610		Ultramid S 3 (BASF, Ludwigshafen)	PA 610
b) Copolymere			
Ethylen-Vinylacetat-Copolymer		Lupolen V 2524 EX (ca. 6% VAc) Lupolen V 3510 K (13% VAc)	EVA-VEX EVA-VK
Ethylen-Acrylsäure-butylester-Copolymer		Lupolen A 2710 HX (19% Butylacrylat) (BASF, Ludwigshafen)	EA-AHX
Elaste			
Silicon (Polydimethylsiloxan)		Silastic (Dow Corning, USA)	SI

Foliendicke (µm) Herstellerangabe	gemessen	Dichte (Lit.)	Glasübergangstemp. T_G (°C) lt. Hersteller	Literaturwert	kristalline Anteile (lt. Hersteller bzw. Literatur)
40	39,70	0,918 (7)		-100 (102) - 93 (19)	40-45 (8)
	34,10	0,91 (52)	-20		55-60 (54)
40	42,47	1,38 (53)	75-80		5-10 (54)
40	42,33	1,38 (53)	75-80		5-10 (54)
50	48,37	1,31 (116a)		69 (50)	0 (116a)
40	38,20	1,12-1,15 (7)		45 (12) 50 (5, 104)	50-60 (41)
30	31,20	1,12-1,15 (7)		48 (12) 50 (104, 114)	50-60 (41)
25	24,90	1,06-1,08 (7)		45 (12)	50-60 (41)
40	39,53	0,923-0,926 (7)		-100 bis 29 (vgl. 4.1.4)	ca. 35-40
50	49,73	0,933-0,935 (7)			25 (8)
40	40,43	0,925-0,929 (7)		-100 bis -70 (vgl. 4.1.4)	ca. 15-20
127	-	1,50		-123 (19, 95, 104)	0

Während die genannten Polyolefine Homopolymere darstellen, handelt es sich bei den folgenden Vertretern um Heteropolymere (46). Aus der Gruppe der Polyamide werden PA 6, PA 66 und PA 610 ausgewählt. Der chemische Aufbau ihrer Grundbausteine ist aus Tab. 1 ersichtlich. Neben Dispersionskräften sind vor allem Wasserstoffbrücken zwischen den >C=O und >NH-Gruppen für den Zusammenhalt der Molekülketten verantwortlich. Polyamide sind teilkristallin (12, 41).
Cellulosetriacetat (CA) aus der Reihe der Celluloseester ist ein nichtkristalliner, weichmacherfreier Kunststoff, der wie die erwähnten Polyamide in Wasser quillt.

Copolymere:

Alle drei verwendeten Copolymerisate enthalten als Comonomer das Ethylen. Bei den Folien EVA-VEX und EVA-VK dient als zweites Monomer das Vinylacetat (ca. 6% bzw. 13%), bei EA-AHX das Butylacrylat (19%). In EVA-VEX sind Gleitmittel als Zuschlagstoffe enthalten (7).
Durch Einbau von Vinylacetat in die Ethylenkette sind die entstehenden Produkte weniger kristallin als das entsprechende Ethylenhomopolymerisat. Die Kristallinität nimmt dabei mit zunehmendem Gehalt an Comonomer ab (vgl. Tab. 1). Trotz höherer Dichte ist EVA-VK deutlich weniger steif und hart als Ethylenhomopolymere niedrigerer Dichte (10).
Das Ethylen-Acrylester-Copolymer EA-AHX stellt ebenfalls ein relativ flexibles Produkt dar (7, 11).
Alle bisher genannten Polymere gehören zu den Thermoplasten, einziger Vertreter aus der Gruppe der Elaste ist Silicongummi. Das Grundprodukt besteht aus Polydimethylsiloxan (SI)

(58), welches mit Peroxiden oder nach anderen Prinzipien vulkanisiert wird (88, 115). Aus Gründen der mechanischen Festigkeit sind Silicongummi Füllstoffe zugeschlagen (88). Die hier verwendete Siliconfolie enthält zwischen 20 und 30% kolloidale Kieselsäure (31).
In Tab. 1 sind neben den kristallinen Anteilen die Dichten und Glasübergangstemperaturen der Folien aufgeführt. Die gemessenen Dicken der Folien stimmen mit den Herstellerangaben gut überein (Tab. 1).

1.2 Migration

Kunststoffe bestehen in der Regel nicht nur aus dem sie aufbauenden Polymer. Aus Gründen der Herstellung und zur Erzielung bestimmter Gebrauchseigenschaften müssen dem makromolekularen Rohstoff Zuschläge wie Füllstoffe, Weichmacher und Verarbeitungshilfsstoffe (Gleitmittel, Stabilisatoren) etc. zugesetzt werden (27, 102). Diese Stoffe sowie nicht umgesetzte Monomere können aus dem Kunststoff heraus in ein ihn umgebendes Lösungsmittel diffundieren und dort zu Störungen der Analytik der untersuchten Arzneistoffe führen.

Die mit destilliertem Wasser aus den verschiedenen Folien eluierbaren Bestandteile werden spektralphotometrisch im UV - Bereich untersucht. Die Untersuchung erfolgt mit einer Sartorius - Diffusionszelle, in die die Membran eingespannt wird. Der Versuchsaufbau entspricht prinzipiell dem der späteren Membrandiffusionsversuche mit Arzneistoffen (Kompartiment I: 0,1N HCl; Kompartiment II: destilliertes Wasser).

Die nach 6 Std. in Kompartiment II gemessenen Extinktionen der wäßrigen Lösungen sind in Abb. 1 und 2 für die verschiedenen Folien dargestellt.
Bei allen Membranen nimmt die Absorptionsintensität der eluierten Bestandteile mit kürzer werdender Wellenlänge zu. Für das Copolymerisat EA-AHX, das die höchsten Werte liefert, wird der Versuch mit der gleichen Folie wiederholt, nachdem sie 7 Tage lang unter fließendem Wasser aufbewahrt worden ist. Ein deutlicher Rückgang der Migrationsrate ist zu verzeichnen (Abb. 3).

Wie die Versuche zeigen, muß bei jeder der Folien mit dem Herauslösen gewisser Mengen UV - aktiver Substanzen gerechnet werden. Da sich die Abgabe (leaching out) in Abhängigkeit vom pH - Wert des wäßrigen Lösungsmittels ändern kann, und zwar von Folie zu Folie in unterschiedlicher Weise (je nach physikalisch-chemischen Eigenschaften der herausdiffundierenden Substanzen), ist bei den Membrandiffusionsversuchen mit Arzneistoffen eine parallele Durchführung von Blindversuchen notwendig. Als weitere Folgerung aus Abb. 1 und 2 wird die Arzneistoffbestimmung möglichst bei höheren Wellenlängen durchgeführt.

1.3 Ionendurchlässigkeit

Die Prüfung der Kunststoffolien auf Ionendurchlässigkeit dient dem Nachweis von Poren in den verwendeten Polymermaterialien. In Kompartiment II werden Leitfähigkeits- und pH-Messungen durchgeführt, um die Passierbarkeit der Folien für Protonen bzw. Chloridionen zu kontrollieren. Aus Tab. 2

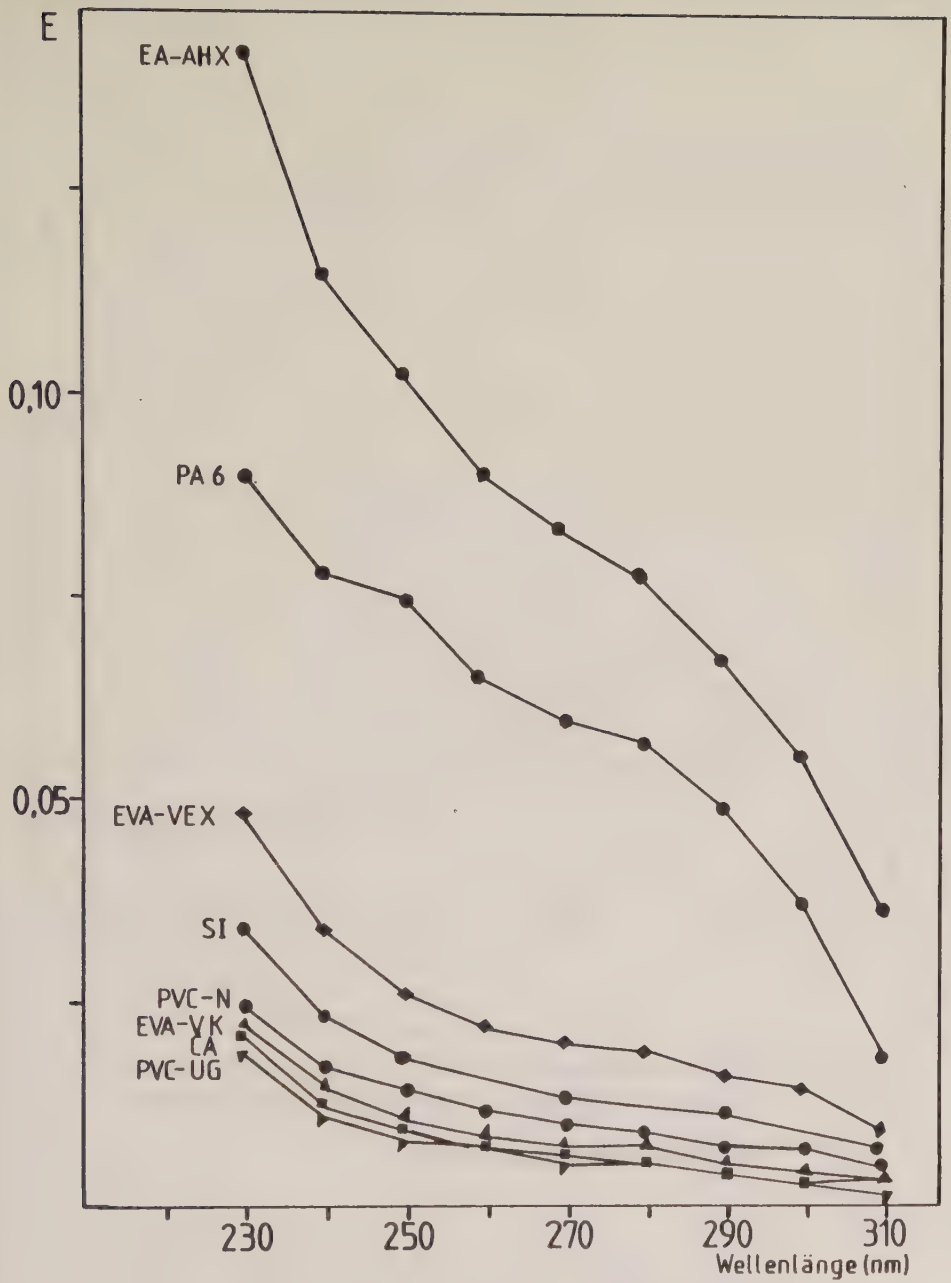


Abb. 1: Extinktionen von aus Kunststoffolien eluierten Substanzen in Wasser bei verschiedenen Wellenlängen

Kompartiment I: 100 ml 0,1N HCl
Kompartiment II: 100 ml destilliertes Wasser
F = 40 cm^2; Temp. 37°C
Versuchsdauer: 6 Stunden

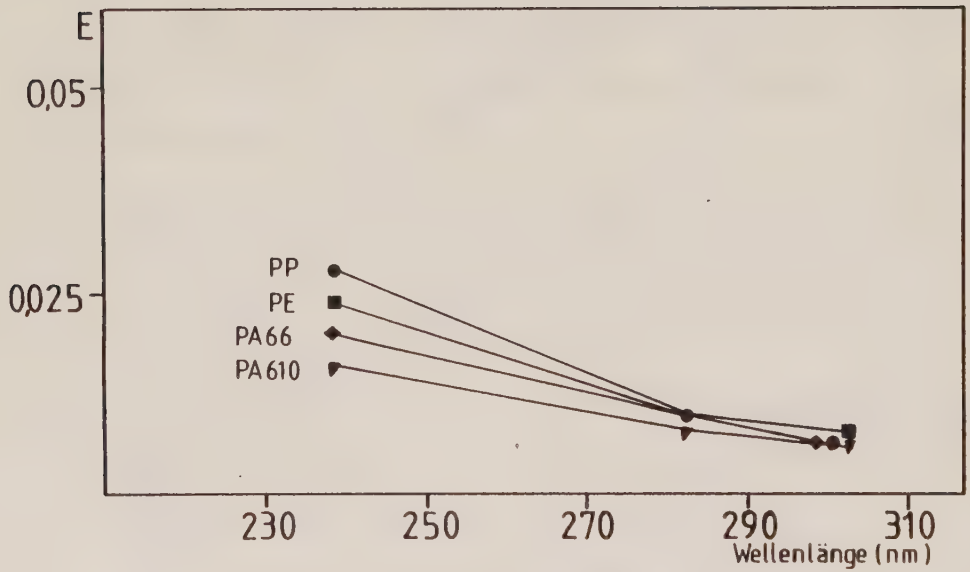


Abb. 2: Extinktionen von aus Kunststoffolien eluierten Substanzen in Wasser bei verschiedenen Wellenlängen

Versuchsbedingungen s. Abb. 1

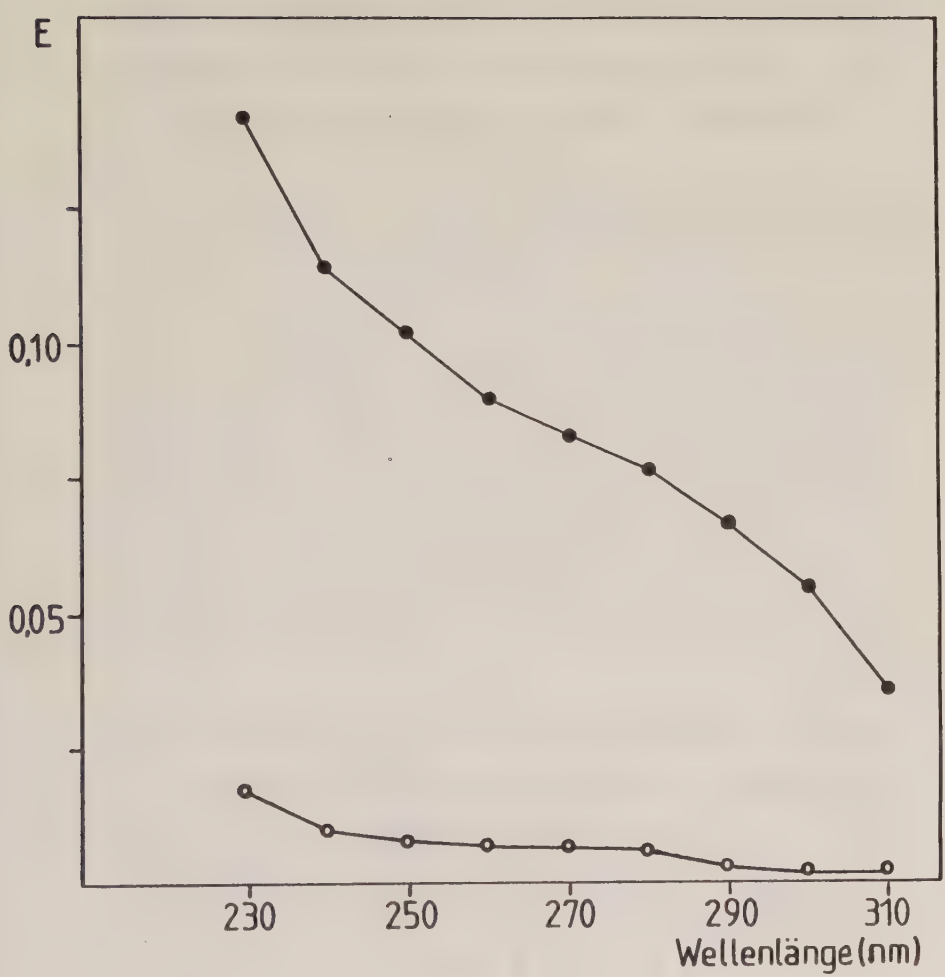


Abb. 3: Extinktionen von aus EA-AHX eluierten Substanzen in Wasser bei verschiedenen Wellenlängen

—●— unbehandelte Folie

—○— Vorbehandlung: 7tägiges Auslaugen in Wasser

Versuchsbedingungen s. Abb. 1

geht hervor, daß bei 10 Membranen nur geringfügige Änderungen sowohl der spezifischen Leitfähigkeit als auch der Wasserstoffionenkonzentration auftreten, die beweisen, daß innerhalb der Versuchsdauer von 6 Stunden keine Ionenwanderung von Kompartiment I durch die Membran ins Kompartiment II stattfindet. Für die Siliconmembran läßt sich dieses Ergebnis durch frühere Untersuchungen (36) bestätigen.
Im Falle der beiden Polyamide PA 6 und PA 66 treten jedoch deutliche Veränderungen auf (Tab. 2). Bei PA 6 beträgt die nach 6 Stunden gemessene Leitfähigkeit etwa das Tausendfache des Wertes für destilliertes Wasser. Der gleichzeitige pH - Abfall um mehr als 4 Einheiten untermauert die Annahme, daß tatsächlich ein Transport von Protonen und Chloridionen durch die Membran stattgefunden hat. Bei PA 66 sind die Veränderungen der beiden Meßparameter nicht ganz so stark ausgeprägt. Für PA 610 kann ein Ionendurchgang ausgeschlossen werden.

Mit den Vertretern der Polyamidreihe werden weitere Versuche durchgeführt, bei denen statt 0,1N HCl in Kompartiment I 0,1M KCl zum Einsatz kommt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Bezüglich des Transportes von KCl lassen sich die Membranen in folgender Reihenfolge ordnen:

$$PA\ 6 \sim PA\ 66 \gg PA\ 610$$

wobei PA 610 innerhalb des untersuchten Zeitraums praktisch keine Ionen passieren läßt.

Tab. 2: Transport von HCl durch Kunststoffolien

Kompartiment I: 100 ml 0,1N HCl
Kompartiment II: 100 ml destilliertes Wasser
F = 80 cm^2; Temp. 37°C
Spezifische Leitfähigkeit von destilliertem Wasser: 0,5-1,5 µS/cm

Folie	spezifische Leitfähigkeit $\varkappa$ (µS/cm)		pH - Wert	
	nach 15 Min.	nach 6 Std.	nach 15 Min.	nach 6 Std.
PE	1,5	1,4	5,9	6,0
PP	1,5	2,0	5,9	6,8
PVC-UG	1,3	1,5	6,8	7,0
PVC-N	1,2	1,5	6,9	6,5
CA	1,4	1,7	6,7	6,9
PA 6	180	1 300	6,8	2,59
PA 66	0,5	400	6,4	3,0
PA 610	0,5	1,3	6,3	6,0
EVA-VEX	1,7	2,3	6,8	6,7
EVA-VK	1,8	2,2	6,8	7,1
EA-AHX	2,1	2,1	7,0	6,8
SI	3,7	3,9	6,3	6,1

Mit Hilfe der Äquivalentleitfähigkeiten Λ für HCl und KCl in Wasser lassen sich die Ionendurchtritte quantitativ bestimmen und vergleichen (Tab. 4):
Die Konzentration in Kompartiment II zur Zeit t läßt sich nach Gl. 1 berechnen:

$$c_{II} = \frac{\varkappa \cdot 1000}{\Lambda} \quad (mol/l) \qquad (Gl.1)$$

Da die Konzentrationen an HCl bzw. KCl sehr klein sind, kann die Äquivalentleitfähigkeit Λ näherungsweise durch die entsprechende Grenzleitfähigkeit Λ_∞ ersetzt werden.

Für das Verhältnis der Konzentrationen an HCl und KCl zu einem bestimmten Zeitpunkt ergibt sich somit entsprechend einer Reaktion nullter Ordnung:

$$\frac{c_{II}^{HCl}}{c_{II}^{KCl}} = \frac{\varkappa^{HCl} \cdot \Lambda_\infty^{KCl}}{\varkappa^{KCl} \cdot \Lambda_\infty^{HCl}} = \frac{k_{I,II}^{HCl}}{k_{I,II}^{KCl}} \qquad (Gl.\ 2)$$

Dabei entspricht das Verhältnis der Konzentrationen dem Verhältnis der experimentellen Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten $k_{I,II}^{HCl}/k_{I,II}^{KCl}$ (vgl. 2.1.2). Die Quotienten der Konzentrationen in Kompartiment II bzw. der Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten für HCl und KCl bilden für beide Polyamidfolien größere Werte als das Verhältnis ihrer Diffusionskoeffizienten in Wasser. Dieses liegt bei 1,66 ($D_W^{HCl} = 3{,}05 \cdot 10^{-5}$ cm^2/s; $D_W^{KCl} = 1{,}84 \cdot 10^{-5}$ cm^2/s) (123). Der gefundene Quotient für die $k_{I,II}$ - Werte liegt dagegen bei 73 (PA 6) bzw. 24 (PA 66) (Tab. 4). Damit können wassergefüllte Poren und Kanäle als Diffusionsweg ausgeschlossen werden.

Tab. 3: Transport von KCl durch Polyamide

Kompartiment I: 100 ml 0,1M KCl
Kompartiment II: 100 ml destilliertes Wasser
F = 80 cm^2; Temp. 37°C
Spezifische Leitfähigkeit von destilliertem Wasser: 0,5-1,5 µS/cm

Folie	spezifische Leitfähigkeit $\varkappa$ (µS/cm)	
	nach 15 Min.	nach 6 Std.
PA 6	1,3	6,3
PA 66	1,1	5,9
PA 610	0,4	1,5

Tab. 4: Vergleich des Transportes von HCl und KCl durch Polyamide

Versuchsbedingungen s. Tab. 3

Folie	spez. Leitfähigkeit (µS/cm) nach 6 Std.		Konz. in Komp. II (mol/l)		$\frac{c_{II}^{HCl}}{c_{II}^{KCl}}$
	$\varkappa^{HCl}$	$\varkappa^{KCl}$	c_{II}^{HCl}	c_{II}^{KCl}	
PA 6	1 300	6,3	$305,0 \cdot 10^{-5}$	$4,20 \cdot 10^{-5}$	72,7
PA 66	400	5,9	$93,9 \cdot 10^{-5}$	$3,94 \cdot 10^{-5}$	23,9

Auch unter der Annahme der Diffusion im Plast erscheint das gefundene Verhältnis zunächst erstaunlich hoch, da sich die Molvolumina von HCl und KCl wie 2 zu 3 (32) verhalten. Bezieht man in die Oberlegungen allerdings unterschiedliche Verteilung in die Polymerphase mit ein, sind derartige Unterschiede durchaus denkbar (vgl. Dimetinden und Salicylamid, Tab. 5, 6, 7). Andere Autoren (51) folgern ebenfalls, daß der Transport von Ionen durch PA 6 erst nach Abstreifen der Hydrathüllen vonstatten geht. Insgesamt sind die untersuchten Polyamide somit zu den Verteilungsmembranen zu rechnen.

2. Permeabilitäten der Folien für Arzneistoffe

2.1 Allgemeine Oberlegungen zum Arzneistofftransport durch Membranen

2.1.1 Diffusionswege

Für die Diffusions eines Arzneistoffmoleküls durch eine Polymermembran kommen grundsätzlich zwei verschiedene Wege in Betracht. Das Diffusionsmedium kann das Polymer selbst sein oder eine im Polymergerüst eingelagerte Flüssigkeit (58, 77, 92). Für den zweiten Fall, allgemein als Porendiffusion bezeichnet, sind mikroporöse Materialien wie hydrophile Cellulosemembranen typisch; sie werden von kleinen Kanälchen durchzogen, die die beiderseitigen Oberflächen der Membran verbinden. Die Porendurchmesser variieren von Bruchteilen eines Mikrometers bis zu einigen Mikrometern (92). Die Geschwindigkeit, mit der gelöste Moleküle die Membran durchdringen, ist dabei primär abhängig von der Porengröße und ggf. vom molekularen Volumen des diffundierenden Moleküls (20, 119).

Porendiffusion kann auch bei Membranen auftreten, die aufgrund ihrer Zusammensetzung in einer gegebenen Flüssigkeit Quellungserscheinungen zeigen. So nehmen z.B. die sogenannten Hydrogelmembranen (58) große Mengen an Wasser auf, ohne sich darin zu lösen (Volumenfraktion des Wassers von 0,1-0,9) (92). Das aufgenommene Wasser bildet eine neue, kontinuierliche Phase, in der wasserlösliche Substanzen mehr oder weniger frei diffundieren können (58). Der für Hydrogelmembranen aufgezeigte Mechanismus (127, 128) wird mit "fluktuierenden Poren" erklärt (127), deren geschätzte Porenweite mit 1-10 nm im submikroskopischen Bereich liegt (92). Wie Untersuchungen zur Diffusion von Progesteron durch Hydrogelmembranen gezeigt haben (128), nimmt die pro Zeiteinheit diffundierte Menge des Arzenistoffs mit steigendem Wassergehalt der Membran zu; andererseits kann durch Vernetzung ein Obergang vom Porenmechanismus zum Lösungs-Diffusions-Mechanismus beobachtet werden (57, 129).

Dieser zweite Mechanismus, häufig auch Verteilungsmechanismus genannt, ist typisch für unporöse, homogene Polymerfilme, die zur Herstellung von Depotarzneiformen eine wichtige Rolle spielen. Während bei der Porendiffusion sowohl dissoziierte als auch undissoziierte Arzneistoffe wandern können (66, 106), werden lipophile Verteilungsmembranen nur von wenig polaren Substanzen, d.h. also i.a. nur von undissoziierten Substanzen durchdrungen.

2.1.2 Diffusionskinetik

Der Arzneistofftransport durch Verteilungsmembranen umfaßt die Lösung des permeierenden Moleküls im Polymer an seiner Grenzfläche und die Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten, genauer Aktivitätsgradienten (92). Im folgenden wird grundsätzlich von undissoziierten Arzneistoffen ausgegangen, alle Berechnungen erfolgen vereinfacht mit Konzentrationen.

Der Arzneistofftransport läßt sich mit Hilfe des 1. Fick'schen Gesetzes mathematisch beschreiben:

$$J = D \cdot - \frac{dc_M}{dx} \qquad \text{(Gl. 3)}$$

J = transportierte Arzneistoffmenge pro Zeit- und Flächeneinheit, auch Flux genannt

D = effektiver Diffusionskoeffizient in der Membran

c_M = Konzentration des Arzneistoffs in der Membran

$\frac{dc_M}{dx}$ = Konzentrationsgradient in der Membran

Zur näheren Charakterisierung der Vorgänge soll das in Abb. 4 schematisiert dargestellte Modell der Diffusion eines gelösten Stoffes durch eine homogene lipophile Membran einheitlicher Dicke betrachtet werden. In Kompartiment I befindet sich eine konzentrierte, in Kompartiment II eine verdünnte Lösung eines Arzneistoffes. Aufgrund des Konzentrationsunterschiedes des gelösten Stoffes beiderseits der Membran wird sich ein Diffusionsstrom in Richtung der niedrigeren Konzentration einstellen. Es läßt sich zeigen, daß bei gegebener Konzentrationsdifferenz zwischen Kompartiment I und Kompartiment II

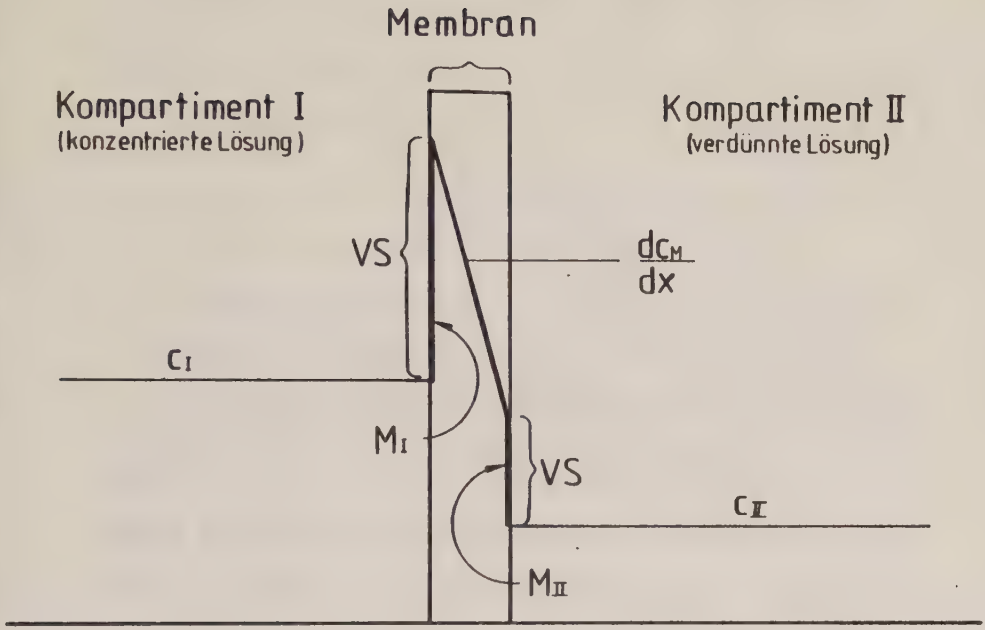


Abb. 4: Schematische Darstellung des Konzentrationsverlaufs bei der Diffusion eines Arzneistoffes durch eine geschwindigkeitskontrollierende Verteilungsmembran

Verteilungskoeffizient VK = 2
VS = Verteilungsschritt
M_I, M_{II} = Membrangrenzflächen

nach der Anlaufzeit die gleiche Menge des gelösten Stoffes A an der Grenzfläche M_I in die Membran hineindiffundiert, wie an der Grenzfläche M_{II} die Membran pro Zeiteinheit verläßt (24):

$$-\frac{dA_I}{dt} = \frac{dA_{II}}{dt}$$

Aus dem 1. Fick'schen Gesetz (Gl. 3) folgt dann, daß innerhalb der Membran ein konstanter Konzentrationsgradient herrscht:

$$\frac{dc_M}{dx} = \text{const.}$$

Unter dieser Voraussetzung entspricht der Konzentrationsgradient der Differenz der Konzentrationen an Arzneistoff innerhalb der Membran bezogen auf deren Dicke d.

$$\frac{dc_M}{dx} = \frac{\Delta c_M}{d} = \frac{c_{MI} - c_{MII}}{d} \qquad \text{(Gl. 4)}$$

Einsetzen in das 1. Fick'sche Gesetz ergibt für die Abnahme der Konzentration an undissoziiertem Arzneistoff in Kompartiment I (Abb. 4):

$$-\frac{dc_I}{dt} = \frac{F}{V} \cdot D \cdot \frac{c_{MI} - c_{MII}}{d} \qquad \text{(Gl. 5)}$$

c_I = Konzentration des Arzneistoffes in Kompartiment I

V = Volumen in Kompartiment I

F = Membranfläche

d = Membrandicke

c_{MI} bzw. c_{MII} = Konzentration des Arzneistoffes in Membrangrenzfläche, die mit Kompartiment I bzw. II in Berührung steht

Die Arzneistoffkonzentrationen an den Grenzflächen in der Membran c_{MI} und c_{MII} können mit den Konzentrationen an undissoziiertem Arzneistoff in Kompartiment I und II in Beziehung gesetzt werden, wenn dieser mit den entsprechenden Membranoberflächen im Gleichgewicht steht.

$$c_{MI} = VK_I \cdot c_I \qquad \text{(Gl. 6)}$$

$$c_{MII} = VK_{II} \cdot c_{II} \qquad \text{(Gl. 7)}$$

Für den Fall, daß die Substanz beiderseits der Membran vollständig undissoziiert vorliegt, gilt:

$$\frac{c_{MI}}{c_I} = \frac{c_{MII}}{c_{II}} = VK \qquad \text{(Gl. 8)}$$

VK wird in Analogie zu flüssigen Phasen als thermodynamischer Verteilungskoeffizient der Substanz (15, 96) zwischen Polymer und wässriger Phase bezeichnet.
Gl. 8 eingesetzt in Gl. 5 liefert die Beziehung:

$$-\frac{dc_I}{dt} = \frac{F}{V} \cdot D \cdot \frac{VK \cdot c_I - VK \cdot c_{II}}{d} \qquad \text{(Gl. 9)}$$

umgeformt:

$$-\frac{dc_I}{dt} = \frac{F}{V} \cdot \frac{D \cdot VK}{d} \cdot (c_I - c_{II}) \qquad \text{(Gl. 10)}$$

Das Fick'sche Gesetz in dieser Form gilt unter der Voraussetzung, daß die wässrigen adhärierenden Schichten an der Membran für den Stoffübergang von Kompartiment I nach Kompartiment II ohne Bedeutung sind (32, 71).

Für die experimentellen Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten durch Membran bzw. adhärierende Schichten $k_{I,II}$ und $k_{WI,II}$ (Zeit^{-1}) gilt:

$$k_{I,II} = \frac{F}{V} \cdot \frac{D \cdot VK}{d} \qquad \text{(Gl. 11)}$$

$$k_{WI,II} = \frac{F}{V} \cdot \frac{D_W}{d_W} \qquad \text{(Gl. 12)}$$

D, D_W = Diffusionskoeffizient in der Membran bzw. Diffusionskoeffizient in den wäßrigen adhärierenden Schichten

d, d_W = Dicke der Membran bzw. Gesamtdicke der adhärierenden Schichten

Damit die Diffusion durch die Membran den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, muß $k_{I,II}$ sehr viel kleiner als $k_{WI,II}$ sein. Voraussetzung hierfür ist eine im Vergleich zur Membran dünne adhärierende Schicht, ein nicht zu großer Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes zwischen Membran und wäßriger Lösung und/oder ein Quotient aus $D/D_W \ll 1$.

Die großen Unterschiede in den Diffusionsgeschwindigkeiten sowohl beim Arzneistofftransport durch verschiedene Membranen als auch bei der Permeation verschiedener Arzneistoffe durch dieselbe Folie stellen Beweise für das Vorliegen einer membrankontrollierten Diffusion dar (vgl. 2.3 und 3.1.3).

Entsprechend dem zu untersuchenden Problem lassen sich die Grenzbedingungen bei der Membrandiffusion eines Arzneistoffes variieren. Bei den vorliegenden Untersuchungen kann man drei Fälle unterscheiden, nämlich:

gesättigte Lösung mit Bodenkörper, Sink (Fall 1), gesättigte Lösung mit Bodenkörper, Gleichgewicht (Fall 2), nicht gesättigte Lösung, Sink (Fall 3).

Fall 1 (gesättigte Lösung, Sink)

In Phase I liegt eine gesättigte Lösung des undissoziierten Arzneistoffes vor, die ungelösten Arzneistoff als Suspension enthält. Phase II stellt einen Sink (32, 76) dar. Sink - Bedingungen können durch Volumenvergrößerung oder bei dissoziierenden Verbindungen durch pH - Einstellung erreicht werden, so daß die Konzentration des undissoziierten Arzneistoffes in Kompartiment II praktisch Null bleibt. Für die Geschwindigkeit der Arzneistoffzunahme im Empfängerkompartiment ergibt sich unter den genannten Bedingungen nach Einstellung des stationären Zustandes aus Gl. 10:

$$\frac{dc_{II}}{dt} = \frac{F}{V} \cdot \frac{D \cdot VK}{d} \cdot c_s \qquad \text{(Gl. 13)}$$

Dabei bedeutet c_s die Sättigungskonzentration des undissoziierten Arzneistoffes in Kompartiment I.

Nach Integration von Gl. 13 erhält man eine lineare Beziehung zwischen der Arzneistoffkonzentration in Kompartiment II und der Zeit:

$$c_{II} = k_{I,II} \cdot c_s \cdot t \qquad \text{(Gl. 14)}$$

d.h. die pro Zeiteinheit transportierte Stoffmenge ist konstant (Reaktion nullter Ordnung). Die experimentelle Obertrittsgeschwindigkeitskonstante $k_{I,II}$ setzt sich aus D, VK und den experimentellen Parametern zusammen (vgl. Gl. 13).

Bei Auftragung von c_{II} gegen t läßt sie sich aus der Steigung der Geraden berechnen:

$$k_{I,II} = \tan \alpha_1 / c_s \qquad \text{(Gl. 15)}$$

Fall 2 (gesättigte Lösung, Gleichgewicht)

Auf der einen Seite der Membran wird konstante Sättigungskonzentration aufrechterhalten (s. Fall 1), während die Konzentration auf der anderen Seite der Membran sich langsam dem Gleichgewichtszustand, d.h. der Sättigungskonzentration, annähert. Die Grenzbedingungen sind somit $c_I = c_s$ für alle t; $c_{II} = 0$ für $t = 0$; $c_{II} = c_s$ für $t = \infty$.

Für die Zunahme der Arzneistoffkonzentration in Kompartiment II ergibt sich aus Gl. 10:

$$\frac{dc_{II}}{dt} = \frac{F}{V} \cdot \frac{D \cdot VK}{d} \cdot (c_s - c_{II}) \qquad \text{(Gl. 16)}$$

Nach Integration:

$$\ln (c_s - c_{II}) = \ln c_s - k_{I,II} \cdot t \qquad \text{(Gl. 17)}$$

bzw.

$$\log (c_s - c_{II}) = \log c_s - \frac{k_{I,II}}{2{,}303} \cdot t \qquad \text{(Gl. 18)}$$

Ein Diagramm von $\log (c_s - c_{II})$ gegen die Zeit liefert eine Gerade mit der Neigung $k_{I,II}/2{,}303$, aus der die Diffusionsgeschwindigkeitskonstante zu berechnen ist.

$$k_{I,II} = 2{,}303 \cdot \tan \alpha_2 \qquad \text{(Gl. 19)}$$

Der Prozeß entspricht somit einer Reaktion 1. Ordnung mit Gleichgewichtseinstellung.

Fall 3 (nicht gesättigte Lösung, Sink)

Die Donatorphase besteht aus einer Lösung bestimmter Anfangskonzentration, die Akzeptorphase stellt einen Sink dar. Unter diesen Bedingungen ergibt sich aus Gl. 10:

$$-\frac{dc_I}{dt} = k_{I,II} \cdot c_I \qquad \text{(Gl. 20)}$$

Integration führt zu:

$$\log c_I = \log c_{Io} - \frac{k_{I,II}}{2{,}303} \cdot t \qquad \text{(Gl. 21)}$$

Hierin bedeutet c_{Io} die Anfangskonzentration in der Donatorphase ($c_I = c_{Io}$ für $t = o$) und c_I die Konzentration zur Zeit t. Diffusionsprozesse, die sich mit Gl. 20 beschreiben lassen, entsprechen in ihrem Verlauf einer Reaktion 1. Ordnung.

Für die Ermittlung der Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten $k_{I,II}$ werden die Logarithmen der Konzentrationen in Phase I als Funktion der Zeit aufgetragen. Aus der Neigung der resultierenden Geraden läßt sich die Obertrittsgeschwindigkeitskonstante $k_{I,II}$ nach Gl. 22 errechnen:

$$k_{I,II} = 2{,}303 \cdot \tan \alpha_3 \qquad \text{(Gl. 22)}$$

Dabei wird angenommen, daß keine Membrananreicherung (22) stattfindet. Wie sich später zeigt, ist diese Annahme richtig.

Außerdem kann zur Berechnung von $k_{I,II}$ ein Näherungsverfahren herangezogen werden. Zu Beginn des Arzneitransportes ist die Konzentrationsänderung in Phase I so gering, daß in erster Näherung $c_I = c_{Io}$ angenommen werden kann. Unter dieser Voraussetzung (vgl. Fall 1) erhält man bei linearer Auftragung der Konzentration c_{II} gegen die Zeit eine Gerade, aus der sich entsprechend Gl. 15 die Obertrittsgeschwindigkeitskonstante $k_{I,II}$ ermitteln läßt. Da die zeitliche Konzentrationsänderung nur für die ersten 10% des Transportes linear verläuft (76), können nur Werte dieses Diffusionsabschnittes zur Berechnung herangezogen werden.

Die mit den Gl. 14, 18 und 21 gegebenen Beschreibungen des zeitlichen Diffusionsverlaufes gelten erst nach Einstellung eines stationären bzw. quasistationären Zustandes (32, 34, 76, 122), für dessen Bildung die schnelle Einstellung des Arzneistoffverteilungsgleichgewichtes zwischen den Membrangrenzflächen und den wässrigen Phasen Voraussetzung ist.

Bei Kenntnis der Diffusionsfläche, des Volumens der Arzneistofflösung in Phase I bzw. II und der Dicke der Membran kann man aus der Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten $k_{I,II}$ die Permeabilitätskonstante P*) berechnen, welche das Produkt aus effektivem Diffusionskoeffizienten in der Membran und dem Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffes darstellt.

$$\frac{k_{I,II} \cdot V \cdot d}{F} = D \cdot VK = P \left(\frac{\text{Fläche}}{\text{Zeit}} \right) \qquad \text{(Gl. 23)}$$

P ist eine für ein bestimmtes Arzneistoff/Membran - Transportsystem charakteristische Prozeßgröße, die sowohl für den Vergleich der Diffusion verschiedener Arzneistoffe durch dieselbe Membran als auch zur Beurteilung des Transportes eines Arzneistoffes durch strukturell unterschiedliche Membranen Bedeutung besitzt. Sie ist allerdings sowohl von den Eigenschaften des betreffenden Polymers als auch von denen der Penetranden abhängig.

---

*) Synonyme: Permeationskonstante, apparent diffusion constant

2.2 Untersuchungsbedingungen

2.2.1 Arzneistoffe und ihre Eigenschaften

Die Auswahl der Arzneistoffe erfolgt nach drei Gesichtspunkten:

a) Neben einer nicht dissoziierenden Verbindung (Chloramphenicol) werden Substanzen mit sauren (Salicylamid), basischen (Dimetinden) und zwitterionischen (Liothyronin) Eigenschaften in die Untersuchungen einbezogen.

b) Da die Löslichkeit einer Substanz für die Diffusionsgeschwindigkeit einen bedeutenden Faktor darstellt (vgl. 2.1.2 Fall 1), werden Arzneistoffe mit unterschiedlichen Löslichkeiten der undissoziierten Verbindung verwendet (etwa 4 Zehnerpotenzen Unterschied, Tab. 5).

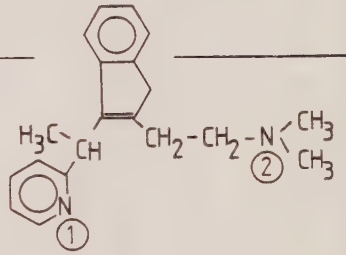
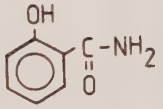
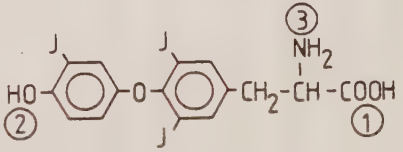
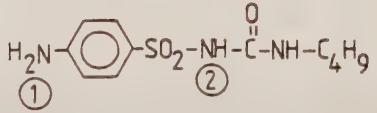
c) Die Arzneistoffe differieren in ihrer Molekülgröße, was eine Untersuchung des Einflusses dieses Parameters auf den Diffusionskoeffizienten ermöglicht.

Die eingesetzten Arzneistoffe sind in Tab. 5 aufgeführt und charakterisiert.

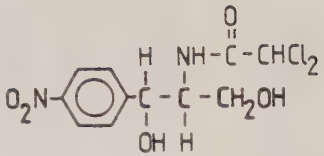
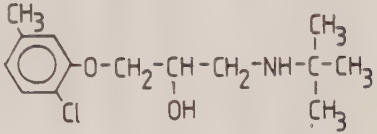
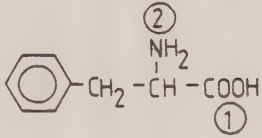
2.2.2 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen zur Membrandiffusion der verschiedenen Arzneistoffe erfolgen mit Sartorius-Diffusionszellen (s.C). Sowohl Donator- als auch Akzeptorkompartiment (= Kompartiment I bzw. II) werden gerührt und sind an einen Pumpkreislauf angeschlossen. In den Akzeptormedien liegen die Arzneistoffe i.a. vollständig dissoziiert vor; eine Rückdiffusion ist damit auszuschließen (Sink).
Die Konzentration im Donatorkompartiment wird für alle Arzneistoffe konstant gehalten (Bodenkörper).

Tab. 5: Eingesetzte Arzneistoffe

Bezeichnung (Freiname)	Struktur	MG	molekulares Volumen[1] $10^8 \times (cm^3)$	Basallöslichkeit c_{s0} bei 37°C $10^6 \times (mol/l)$	pK_s-Wert bei 37°C
Dimetinden		292,41	279,8	785	pK_1 4,4 pK_2 9,0
Salicylamid		137,14	120,2	29 700	-
Liothyronin		651,0	352,5[2]	6,26	pK_1 1,9 pK_2 7,9 pK_3 9,0
Carbutamid		271,3	245,8	2 230	pK_1 1,8[3] pK_2 5,8[3]

Fortsetzung Tab. 5

Chloramphenicol		323,1	246,8	17 500	
Bupranolol		271,8	258,0	347	9,18[4]
Phenylalanin		165,19	168,9	80 700	pK_1 2,2[5] pK_2 9,1[5]

1) berechnet aus van der Waals - Inkrementen von Atomen (42)

2) berechnet für Zwitterion

3) 39°C, Literaturangabe (95)

4) 25°C, Literaturangabe (116)

5) 20°C

2.3 Membrandiffusion ausgewählter Arzneistoffe durch unterschiedliche Kunststoffe

2.3.1 Dimetinden

Am Beispiel der Copolymerisate (EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX) ist die Membrandiffusion von Dimetinden stellvertretend für alle untersuchten Polymermaterialien in Abb. 5 dargestellt.

Da die verwendeten Kunststoffolien unterschiedliche Dicken besitzen (Tab. 1), bietet sich die Permeabilität (vgl. Gl. 23) als vergleichender Parameter des Arzneistofftransportes an. Die für Dimetinden ermittelten Permeabilitätskonstanten sind zusammen mit weiteren kinetischen Parametern in Tab. 6 aufgelistet. Die Permeabilitäten überspannen einen Bereich von 4 Zehnerpotenzen, wobei für Polyamid 610 mit $0{,}283 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s der zahlenmäßig kleinste Wert, für Polydimethylsiloxan (SI) mit $2\,060 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s der mit Abstand größte Wert erhalten wird. Auch in Diffusionsstudien anderer Autoren (35, 59) zeigte Silicongummi gegenüber verschiedenen anderen Polymermaterialien für eine Reihe von Arzneistoffen jeweils die höchste Permeabilität.
Bei Polypropylenfolie war auch nach viertägiger Versuchsdauer kein Arzneistoff im Empfängerkompartiment meßbar; hier besteht wieder Übereinstimmung mit Ergebnissen einer früheren Untersuchung (35). Ebenfalls sehr langsame Diffusionen ergeben sich mit den Polyamiden, Cellulosetriacetat und Polyvinylchlorid. In Abb. 6 sind die Permeabilitätskonstanten der Folien ihrer Größe nach geordnet graphisch dargestellt; der halblogarithmische Maßstab verwischt jedoch die riesigen Unterschiede in den Permeabilitäten!

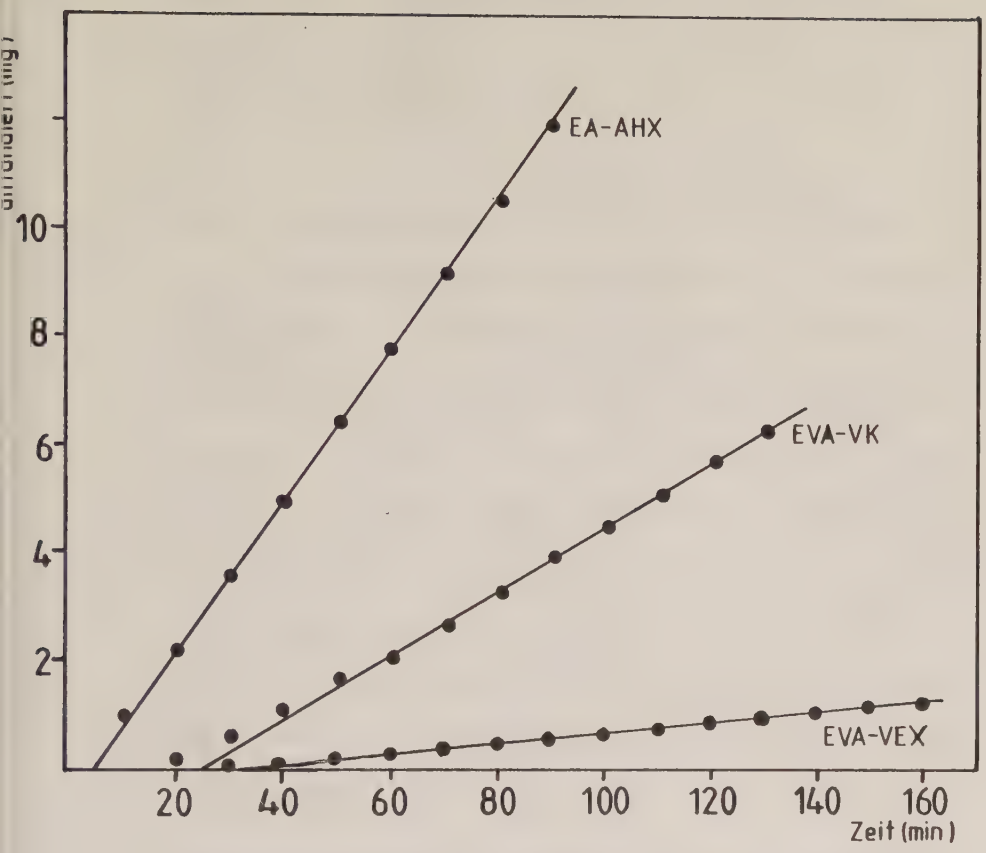


Abb. 5: Diffusion von Dimetinden durch Copolymermembranen

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH (I = 0,1)

Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl

F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Einzelversuche

Tab. 6: Membrandiffusion von Dimetinden

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C
n = Anzahl der Versuche
n.m. = Stofftransport nicht meßbar,
in Klammern Angabe der Meßdauer*)

Folie	n	exp. Obertrittsgeschw.-konstante $K_{I,II}$ $10^8 \times (s^{-1})$	Permeabilitäts-konstante P $10^9 \times (cm^2/s)$
PE	3	943	46,8
PP	2	n.m.(4d)	-
PVC-UG	2	17,7	0,942
PVC-N	2	9,13	0,483
CA	2	6,43	0,388
PA 6	2	46,0	2,20
PA 66	2	21,8	0,851
PA 610	1	9,08	0,283
EVA-VEX	11	932	46,0
EVA-VK	4	4 770	296
EA-AHX	4	10 500	531
SI	4	13 000	2 060

*) Angabe eines Grenzwertes nicht möglich, da Anlaufphase noch nicht beendet

Innerhalb der Polyamide nimmt mit längerwerdendem Grundbaustein des Polymeren bzw. mit abnehmendem Anteil an polaren Strukturen die Permeabilität für den Arzneistoff ab (PA 6 > PA 66 > PA 610).

Am Beispiel des Polyethylens wird deutlich, daß durch Copolymerisation die Permeabilität einer Folie modifiziert werden kann (92, 98). Der zufällige Einbau von Comonomeren in eine Polymerkette bewirkt eine Zunahme der amorphen Bezirke (Tab. 1), in denen die Diffusion eines Arzneistoffmoleküls stattfinden kann. Ein Einbau von 13% Vinylacetat im Falle von EVA-VK bzw. von 19% Butylacrylat im Falle von EA-AHX führt zu ausgeprägten Steigerungen der Permeabilität gegenüber dem Unipolymeren PE. Das Copolymer EVA-VEX, dessen Vinylacetatgehalt ca. die Hälfte dessen von EVA-VK beträgt, weist gegenüber dem reinen Polyethylen keine Permeabilitätsänderung für den Arzneistoff auf. Möglicherweise wirkt sich hier der Zusatz an Gleitmittel zum Copolymeren aus.

2.3.2 Salicylamid

Tab. 7 enthält die aus den Membrandiffusionsversuchen ermittelten kinetischen Parameter. Für Polypropylen und die beiden PVC - Folien ließ sich während jeweils viertägiger Versuchsdauer kein Arzneistofftransport durch die Membran ermitteln. Die Permeabilitäten der übrigen Folien umfassen einen Bereich von ca. 2,5 Zehnerpotenzen. Hier zeigt Polyethylen mit $0{,}127 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s den kleinsten, Polydimethylsiloxan mit $45{,}3 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s wiederum den größten Wert. Ebenfalls sehr langsam ist die Diffusion durch das Ethylen-Vinylacetat-Copolymer EVA-VEX und wiederum durch Celluloseacetat sowie Polyamid 610.

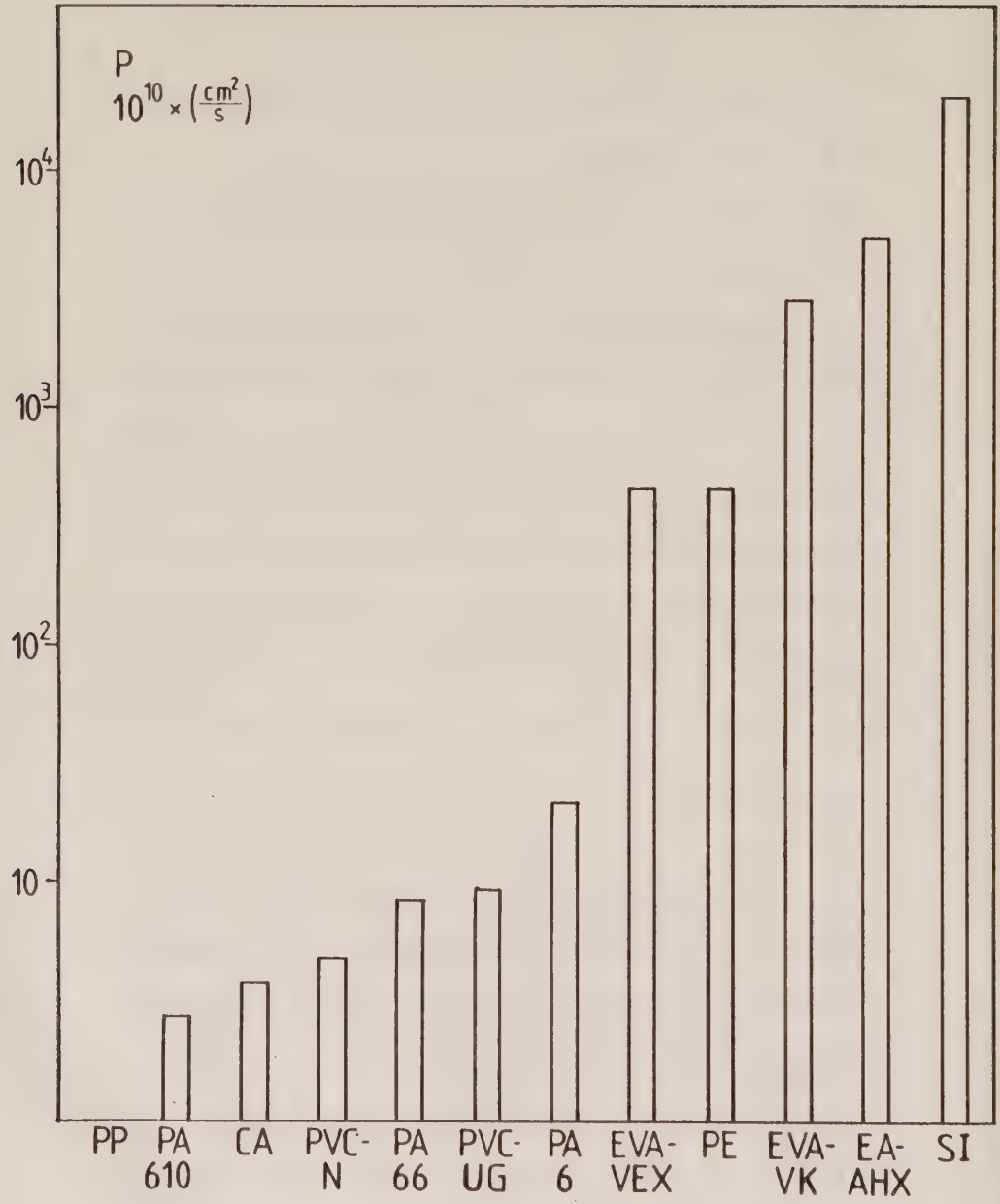


Abb. 6: Permeabilitätskonstanten von Kunststoffolien für Dimetinden bei 37°C (vgl. Tab. 6)

Tab. 7: Membrandiffusion von Salicylamid

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodekörper; 0,1N NaCl
Kompartiment II: 100 ml 0,05N NaOH (I = 0,1)
F = 40*) bzw. 80 cm^2; Temp. 37°C
n = Anzahl der Versuche
n.m. = Stofftransport nicht meßbar; s. Tab. 6

Folie	n	exp. Obertrittsgeschw.-konstante $k_{I,II}$ $10^8 \times (s^{-1})$	Permeabilitäts-konstante P $10^9 \times (cm^2/s)$
PE	2	2,56	0,127
PP	2	n.m.(4d)	-
PVC-UG	2	n.m.(4d)	-
PVC-N	2	n.m.(4d)	-
CA	2	16,5	0,997
PA 6	2	526	25,1
PA 66	2	367	14,3
PA 610	2	35,7	1,11
EVA-VEX	2	4,43	0,219
EVA-VK	2	73,0	4,54
EA-AHX*)	2	88,1	8,90
SI*)	2	143	45,3

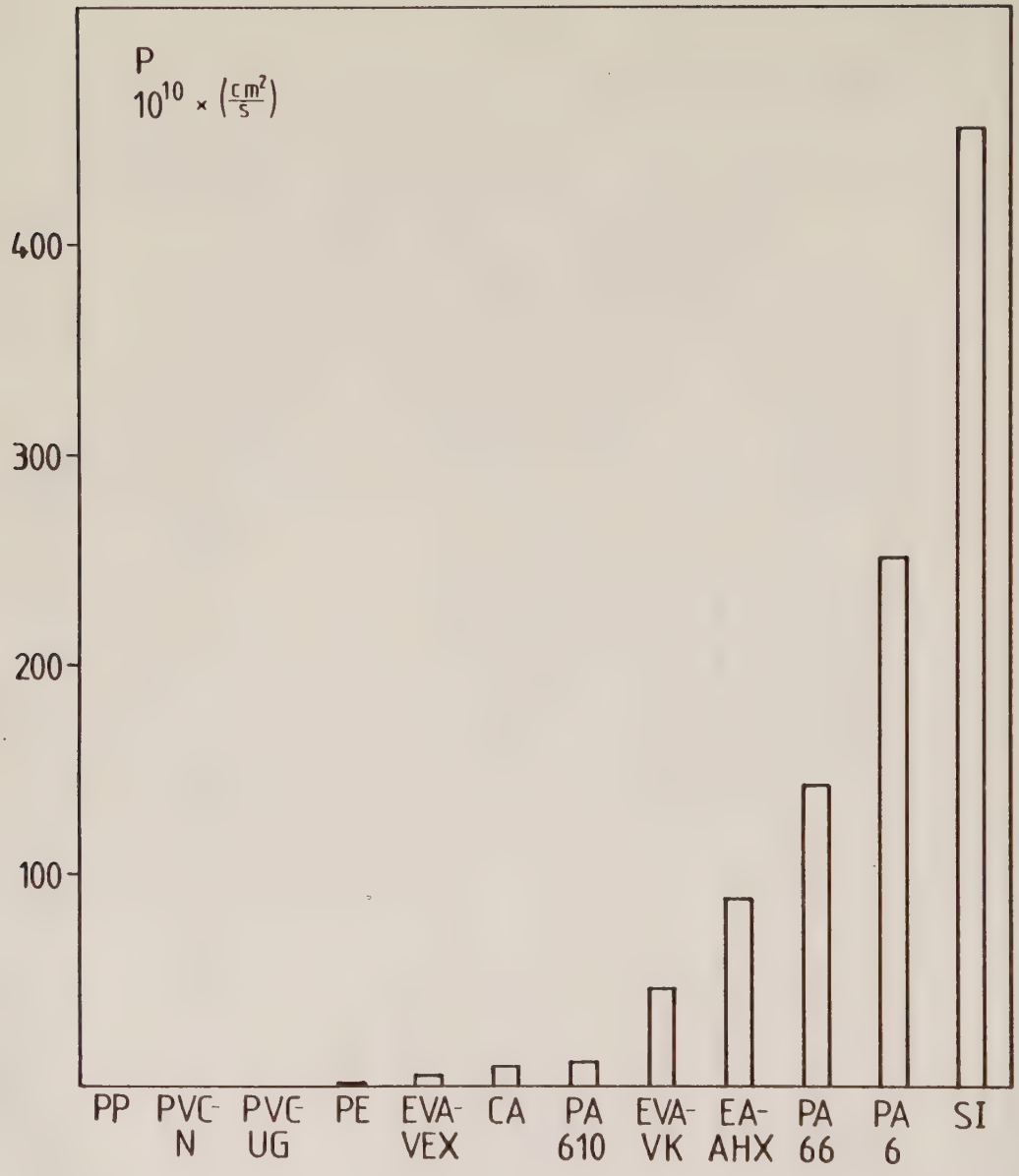


Abb. 7: Permeabilitätskonstanten von Kunststoffolien für Salicylamid bei 37°C
(vgl. Tab. 7)

Zur Verdeutlichung der Unterschiede sind in Abb. 7 die Permeabilitäten der Kunststoffe in linearem Maßstab gegenübergestellt. Für Polyethylen und seine Copolymeren ergibt sich in der Reihenfolge PE < EVA-VEX < EVA-VK < EA-AHX eine Zunahme im Membrandurchtritt. Für die Permeabilitäten der Polyamidfolien gilt wie im Fall von Dimetinden PA 6 > PA 66 > PA 610.

2.3.3 Liothyronin

Die mit Liothyronin durchgeführten Untersuchungen sollen zeigen, ob Zwitterionen zur Permeation durch lipophile Membranen befähigt sind. Da für ein Zwitterion mit einer langsamen Diffusion zu rechnen ist, werden die Versuche mit dem Ethylen-Vinylacetat-Copolymer EVA-VK und Polyamid 6 durchgeführt, die für Dimetinden bzw. Salicylamid hohe Permeabilitäten aufweisen. FÜr beide Membranen beobachtet man einen Arzneistofftransport. Die Diffusion durch PA 6 ist in Abb. 8 dargestellt. Bei Verwendung von PVC-UG und PA 610 als Diffusionsbarrieren findet man dagegen erwartungsgemäß keinen Membrandurchtritt (Versuchsdauer: 3 bzw. 4 Tage).
Ein Vergleich zeigt, daß die Permeabilitätskonstante von Liothyronin für PA 6 größenordnungsmäßig der von Salicylamid (Tab. 7) entspricht und sogar eine Zehnerpotenz höher liegt als die von Dimetinden (Tab. 6). Die Permeabilität des Ethylen-Vinylacetat-Copolymers EVA-VK für Liothyronin (Tab. 8) ist geringer als die des Polyamids PA 6. Dieses Verhalten stimmt mit dem von Salicylamid überein, steht aber im Gegensatz zu dem von Dimetinden. Für die strukturell verwandten Folien PA 6 und PA 610 gilt bezüglich der Permeabilität wiederum: PA 6 > PA 610 (Tab. 8).

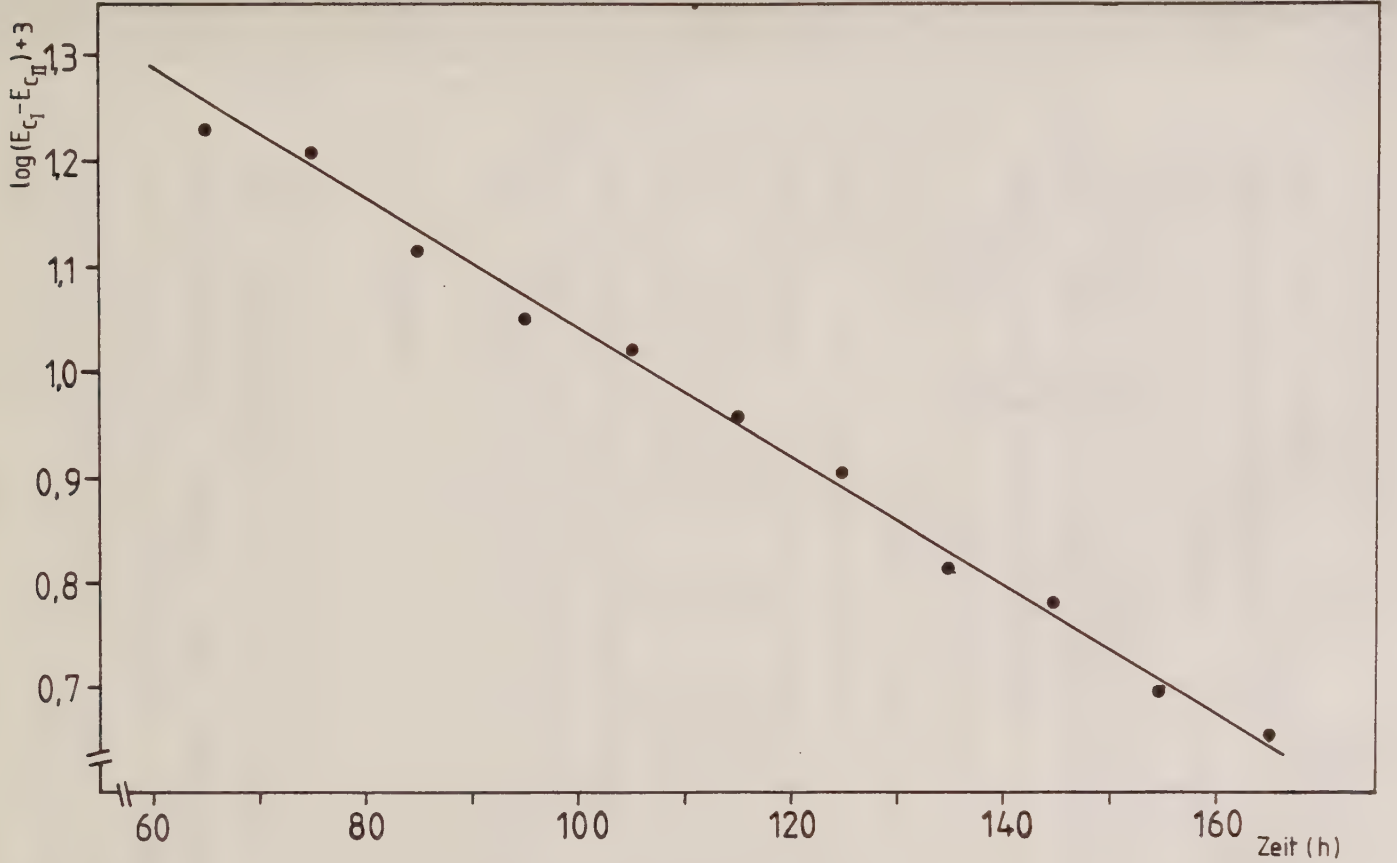


Abb. 8: Diffusion von Liothyronin durch PA 6 - Folie unter Gleichgewichtsbedingungen

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Phosphatpuffer pH 4,9 = pH_i (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml Phosphatpuffer pH 4,9 (I = 0,1)
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Tab. 8: Membrandiffusion von Liothyronin

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Phosphat - Puffer
pH 4,9 = pH_i (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml 0,01N NaOH (I = 0,1)
F = 80 cm^2; Temp. 37°C
n.m. = Stofftransport nicht meßbar; s. Tab. 6

Folie	exp. Obertrittsgeschw.-konstante $k_{I,II}$ $10^8 \times (s^{-1})$	Permeabilitäts-konstante P $10^9 \times (cm^2/s)$
EVA-VK	15,9	1,0
PVC-UG	n.m.(3d)	-
PA 610	n.m.(4d)	-
PA 6*)	394	18,8

*) Gleichgewichtsbedingungen:

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Phosphat - Puffer
pH 4,9 = pH_i (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml Phosphat - Puffer
pH 4,9 = pH_i (I = 0,1)

2.3.4 Phenylalanin

Die bessere Löslichkeit der zwitterionischen Form dieser Aminosäure gegenüber Liothyronin (vgl. Tab. 5) sollte aufgrund der Proportionalität zwischen Diffusionsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit (vgl. Gl. 13 und 16) zu einer Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit im Vergleich zu Liothyronin führen. Die Versuche machen aber deutlich, daß Phenylalanin die Folien PA 66, PA 610 und SI in den untersuchten Zeiträumen von 5-9 Tagen nicht zu durchwandern vermag. Dies steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß experimentell keine Verteilung des Zwitterions in diese Kunststoffe feststellbar ist.

2.3.5 Vergleich der Permeabilitäten für Dimetinden, Salicylamid und Liothyronin

Eine Gegenüberstellung der Permeabilitäten der untersuchten Folien für Dimetinden, Salicylamid und Liothyronin soll zeigen, ob und in welchem Ausmaß sich ungeachtet der physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Arzneistoffe Gemeinsamkeiten finden lassen. In Abb. 9 sind die Kunststoffolien nach steigenden Permeabilitäten für Salicylamid geordnet*). Für jede Folie sind die ermittelten Permeabilitätskonstanten kolumnenförmig dargestellt.

---

*) Die Reihenfolge PP, PVC-N und PVC-UG ist willkürlich gewählt, da kein Durchtritt meßbar war; sie macht keine Aussage über die tatsächliche Rangfolge der Permeabilität dieser drei Folien für Salicylamid. Vgl. 2.3.2

Für die eingesetzten Arzneistoffe ergibt sich kein einheitliches Verhalten; manche Folien zeigen für Dimetinden, andere für Salicylamid höhere Permeabilitäten. Dies gilt auch für einen Vergleich von Dimetinden mit Liothyronin. In der Mehrzahl der Fälle ergeben sich für Dimetinden höhere Permeabilitätswerte als für Salicylamid, wobei Unterschiede bis zu 2,5 Zehnerpotenzen auftreten. Dort, wo Salicylamid höhere P-Werte aufweist, ist der Unterschied im allgemeinen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse aus Abb. 9 verdeutlichen, daß bei Betrachtung strukturell verschiedener Folien die Permeabilitäten für beide Arzneistoffe unterschiedliche Trends aufweisen, während sich innerhalb verwandter Folien eher eine Übereinstimmung erkennen läßt. Die mit Liothyronin erhaltenen Ergebnisse ordnen sich in diese Aussage ein.
So zeigt sich, daß bei PE und seinen Copolymeren (EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX) bei Dimetinden und Salicylamid dieselbe Reihenfolge resultiert, wobei für Salicylamid die P-Werte jeweils um rund zwei Zehnerpotenzen niedriger liegen.
Für die Plaste aus der Polyamidreihe ergibt sich ebenfalls dieselbe Rangfolge für beide Arzneistoffe; in diesem Falle liegen die Permeabilitätskonstanten für Dimetinden ca. um den Faktor 10 unter den für Salicylamid gefundenen.
Betrachtet man den Bereich, in dem sich die Permeabilitäten für PA-Folien einerseits, für PE und Copolymere andererseits bewegen, so läßt sich für Dimetinden eine stärkere Differenzierung beobachten: PA 6 mit der höchsten Transportrate bei den Polyamiden weist eine um Faktor 20 niedrigere Permeabilität auf als EVA-VEX, die Folie mit der geringsten Permea-

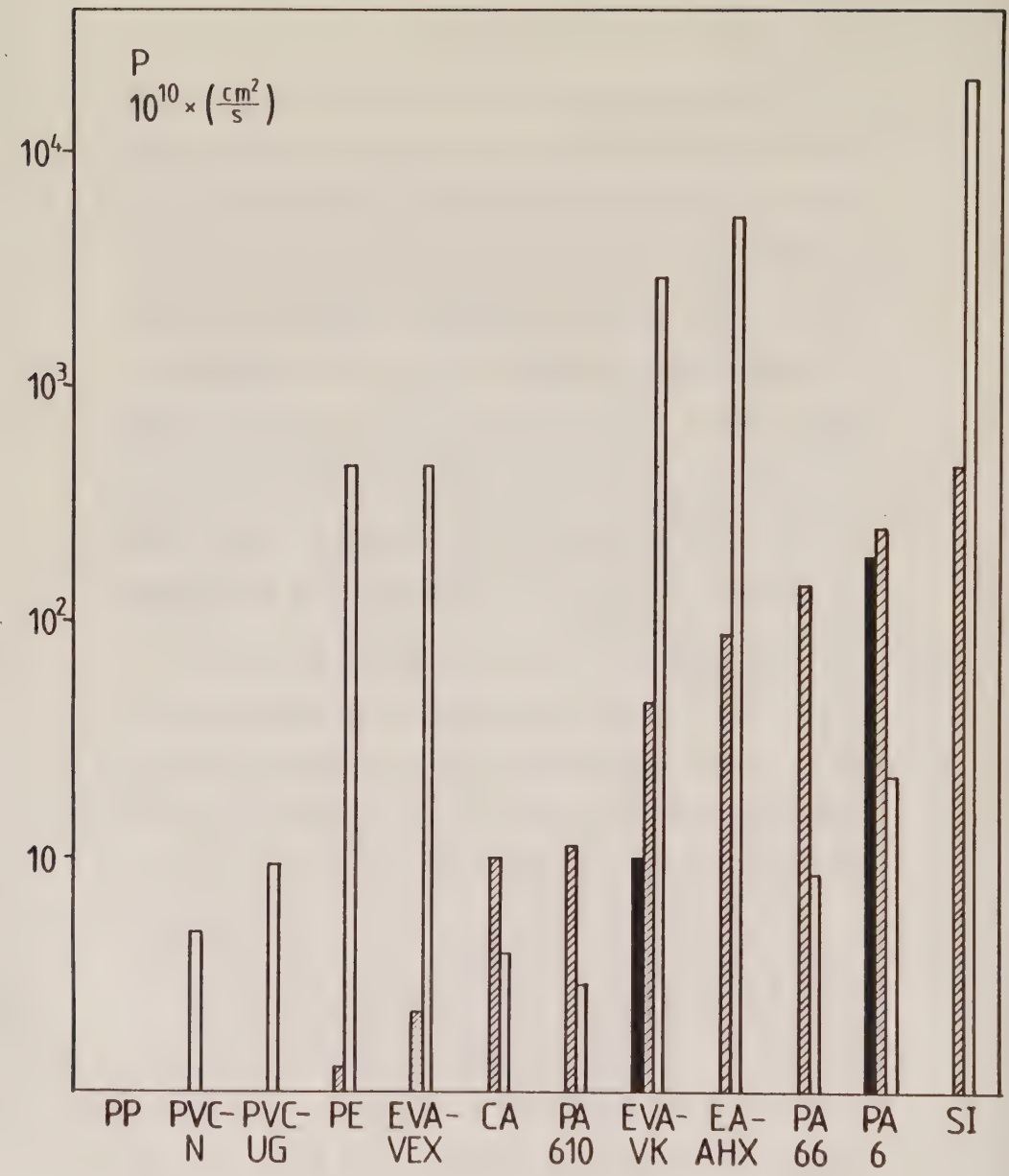


Abb. 9: Permeabilitätskonstanten von Kunststoffolien für verschiedene Arzneistoffe bei 37°C (vgl. Tab. 5, 6, 7)

Dimetinden

Salicylamid

Liothyronin (Versuche nur für: PA 6, PA 610, EVA-VK, PVC-UG)

bilität aus der PE-Gruppe. Für Salicylamid hingegen liegen die Permeabilitäten für die Folien beider Gruppen etwa im gleichen Größenordnungsbereich.
Für beide Arzneistoffe ergibt sich übereinstimmend die jeweils größte Permeabilität mit der Siliconmembran und ein fehlender Membrandurchtritt bei Polypropylen.

2.3.6 Bewertung der Permeabilität

Für die Praxis bedeuten diese Befunde, daß die alleinige Kenntnis der Permeabilitätskonstanten einer Reihe von Kunststoffolien für einen bestimmten Arzneistoff nicht genügt, um das Diffusionsverhalten eines anderen Arzneistoffmoleküls in den untersuchten Plasten bzw. Elasten vorherzusagen. Abb. 9 zeigt, daß sich für Salicylamid, Dimetinden und Liothyronin verschiedene Rangfolgen der Kunststoffe ergeben, wenn sie nach steigenden Permeabilitäten geordnet werden. Lediglich qualitative Voraussagen, die den Arzneistofftransport verschiedener Arzneistoffe durch ähnlich strukturierte Polymere betreffen, sind anhand der Permeabilitätskonstanten durchführbar.
Der allgemeine Mangel an Übertragbarkeit der Membran - Permeabilitäten für verschiedene Arzneitstoffe ist in der Komplexität der Größe P zu suchen.
Die Permeabilität beschreibt die Fähigkeit einer Membran, einen Arzneistoff zu lösen und hindurchdiffundieren zu lassen (81, 82). Sie ist gegeben durch das Produkt aus effektivem Diffusionskoeffizienten in der Membran und dem Verteilungskoeffizienten (VK) des Arzneistoffes zwischen

Polymer und umgebender Flüssigkeit (21, 48, 49). Damit muß jede Membraneigenschaft sowie auch jede Eigenschaft des Arzneistoffes, welche einen Einfluß auf das Diffusions- bzw. Verteilungsverhalten ausübt (81, 82, 92, 98, 110), die Permeabilität des Polymers mitbestimmen. Als Beispiele für solche Membraneigenschaften seien genannt: Kristallinität, Taktizität, Vernetzungsgrad, Dichte, Glasübergangstemperatur, Weichmacher- und Füllstoffgehalt. Hinsichtlich der Arzneistoffeigenschaften sind z.B. Polarität des Moleküls, Molekülgröße und Assoziationsverhalten zu erwähnen. Vergleichende Untersuchungen müssen daher die beiden Parameter Diffusionskoeffizient und Verteilungskoeffizient gesondert betrachten. Beide sind nicht unmittelbar zugänglich, sie müssen erst bestimmt werden.

3. Einfluß von Verteilungs- und Diffusionskoeffizient auf den Arzneistofftransport durch Kunststoffolien

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen zum Einfluß des Verteilungs- und Diffusionskoeffizienten sollen dazu dienen, Einflüsse dieser beiden Faktoren auf die Permeabilitäten von unterschiedlich strukturierten Kunststoffmembranen abzuklären. Die Ergebnisse können bei der Wichtung der Bedeutung dieser beiden Parameter für die Permeabilität behilflich sein.

Bei diesen Untersuchungen wird zunächst vereinfachend angenommen, daß sich die Diffusionskoeffizienten in derartigen Kunststoffen innerhalb engerer Grenzen bewegen als die Verteilungskoeffizienten. Außerdem sind letztere experimentell

einfach zugänglich. Es wird daher zunächst die Abhängigkeit der Permeabilitätskonstanten vom Verteilungskoeffizienten untersucht.

3.1 Verteilungskoeffizienten aus Sorptionsversuchen (VK')

3.1.1 Konzentrations- und pH - Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten

Konzentrationsabhängigkeit: Dimetinden

In Tab. 9 sind die aus Sorptionsversuchen ermittelten experimentellen Verteilungskoeffizienten VK' für Dimetindenbase zusammengestellt. Für alle Folien mit Ausnahme von EA-AHX ergeben sich konzentrationsabhängige Verteilungskoeffizienten.

Bei PP und den PA-Folien beobachtet man mit zunehmender Arzneistoffkonzentration einen Anstieg, bei den übrigen einen Abfall der ermittelten Verteilungskoeffizienten VK'. Dieser ist bei der Siliconfolie besonders stark ausgeprägt (von ca. 10 000 auf 400). Die gefundenen VK' - Werte entsprechen somit nicht den an sich gesuchten thermodynamischen Verteilungskoeffizienten VK (s. Gl. 9).

Der konzentrationsabhängige Abfall des VK' - Wertes könnte damit erklärt werden, daß der Arzneistoff in der wässrigen Phase assoziiert (bzw. stärker assoziiert als in der organischen Phase). Nimmt man an, daß nur Monomere zur Verteilung in die Lipidphase befähigt sind und sie dort keine bzw. vergleichsweise niedrige Assoziationstendenz aufweisen, muß der Verteilungskoeffizient mit zunehmender eingesetzter Konzentration an Arzneistoff abnehmen (vgl. PVC, CA, PE und Copolymere, Tab. 9).

In der Tat zeigen spätere Untersuchungen (s. 6.1.2), daß Dimetinden in Wasser nicht nur in Form der Monomeren vorliegt. So ergibt sich auch aus Messungen der Oberflächenspannung (vgl. Abb. 34), daß bei den Kunststoffen CA, EVA-VEX, PVC-UG und PVC-N nach eingestelltem Verteilungsgleichgewicht die Konzentration der wäßrigen Phase im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) liegt. Eine Assoziationstendenz läßt sich auch in Paraffin beobachten (vgl. Tab. 33). Im untersuchten Konzentrationsbereich wirkt sich dies auf die Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten allerdings nicht aus (s. 5.3).
Die besonders ausgeprägte Abnahme des Verteilungskoeffizienten mit steigender Konzentration bei der SI-Folie muß auf den Gehalt von ca. 25% an kolloidaler Kieselsäure (3, 31) zurückgeführt werden. An der großen Oberfläche des Füllstoffes kommt es zur Adsorption des Arzneistoffes, die erst bei höheren Konzentrationen in den Sättigungsbereich gelangt (101). Einen Eindruck von den Auswirkungen des adsorptiven Füllstoffes gibt Tab. 9 mit dem experimentellen Verteilungskoeffizienten von Dimetindenbase in Siliconöl. Die Öl/Wasser - Verteilungskoeffizienten sind erheblich kleiner und wesentlich weniger konzentrationsabhängig. Die Tendenz in der Konzentrationsabhängigkeit bleibt aber erhalten. Letzteres kann wieder mit der Assoziatbildung der Base in der wässrigen Phase erklärt werden.
So wie zur Deutung der konzentrationsabhängigen Abnahme der VK' - Werte Assoziation in der wässrigen Phase heranzuziehen ist, lassen sich die mit steigender Konzentration zunehmenden VK' - Werte (PP- und PA-Folien) entsprechend mit bevor-

Tab. 9: Experimentelle und extrapolierte Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten von Dimetindenbase aus Sorptionsversuchen

Ansatz: 0,3 g Polymer / 10 ml Arzneistofflösung (0,05N NaOH); Temp. 37°C

Membran	VK' bei eingesetzter Konzentration 10^4 x (mol/l)			VK_{ext}
	7,34	3,82	0,382	
PP	50	28	20	12
PA 6	50	53	36	38
PA 66	57	53	39	42
PA 610	92	125	66	63
CA	1,5[1)]	3,3	13	11
PVC-UG	0,7[1)]	0,9	1,7	1,5
PVC-N	0,9[1)]	0,9	1,5	1,3
PE	38	38	51	48
EVA-VEX	23[1)]	28	38	38
EVA-VK	106	124	175	164
SI	388	850	- 10 000	
EA-AHX	157	153	163	160
SI-Öl[4)]	61	72[2)]	106[3)]	100

1) Restkonzentration im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc)

2) eingesetzte Konzentration: $3,67 \cdot 10^{-4}$ (mol/l)

3) eingesetzte Konzentration: $0,367 \cdot 10^{-4}$ (mol/l)

4) Ansatz: 10 ml Siliconöl / 20 ml Arzneistofflösung; 24 Std. rühren; zu SI - Öl s. Hilfsstofftabelle am Ende von Teil C

zugter Assoziation in der Polymerphase erklären. Die Konzentrationsunabhängigkeit des VK' - Wertes bei EA-AHX muß auf gleich große Assoziationstendenz der Base in Lipid- und Wasserphase zurückzuführen sein.

Wegen dieser Konzentrationsabhängigkeit der VK' - Werte sind in Tab. 9 neben den experimentell bestimmten auch die zur Konzentration c = o vereinfacht linear extrapolierten VK_{ext} - Werte aufgenommen. Durch die Extrapolation soll der von Assoziationen unbeeinflußte VK - Wert näherungsweise ermittelt werden. Dieser wird für die Korrelation mit den Permeabilitätskonstanten herangezogen. Im Fall von SI-Folie erfolgt die Extrapolation anhand der Daten mit Siliconöl (Tab. 9), da sich die Adsorption gerade bei niedrigen Konzentrationen stark auswirkt.

pH - Abhängigkeit (96): Dimetinden und Liothyronin

Unter Zugrundelegung der Gültigkeit der pH - Verteilungs - Hypothese (107) für lipophile Kunststoffolien muß bei Änderungen der Arzneistoffdissoziation in der wässrigen Phase mit Änderungen des experimentellen Verteilungskoeffizienten gerechnet werden.

In Tab. 10 sind die scheinbaren Verteilungskoeffizienten von Dimetinden und Liothyronin für verschiedene Wasserstoffionenkonzentrationen zusammengefaßt. Die VK' - Werte für Dimetinden nehmen von der Base über das Monokation zum Dikation hin stark ab, das Dikation zeigt praktisch für alle Folien keine Verteilung mehr. Die zwar geringe, aber doch meßbare Verteilung des Monokations deutet auf Ionenpaarbildung (72) im Polymer hin. Der für SI-Folie beobachtete

große VK' - Wert dürfte auf starke Bindung des Monokations an die in der Membrangrenzfläche befindlichen Kieselsäurepartikel zurückzuführen sein.

Für Liothyronin ergibt sich eine bessere Verteilung für das Zwitterion gegenüber Monokation und Dianion. Insbesondere fallen die großen Verteilungskoeffizienten für die Polyamide auf. Es ist zu vermuten, daß neben der relativ höheren Polarität der Polyamide (vgl. 4.1.2) spezifische Bindungsmechanismen für die hohe Affinität zur Lipidphase verantwortlich sind: Die abnehmende Verteilungsneigung des Zwitterions in der Reihe PA 6 > PA 66 > PA 610 geht mit einer Abnahme an polaren Anteilen in der Molekülkette des Polymers (Tab. 1) einher. Die erstaunlich hohen Verteilungskoeffizienten des Monokations können damit erklärt werden, daß eine positive Ladung an dem großen Molekül die Verteilung wenig behindert und damit wieder Verteilung als Ionenpaar möglich wird.

Eine Salzbildung zwischen dem organischen Kation und den im sauren Bereich protoniert vorliegenden Polyamiden kann ausgeschlossen werden (108).

3.1.2 Zusammenhang zwischen Permeabilität und extrapolierten Verteilungskoeffizienten (VK_{ext}) bei verschiedenen Folien

Von verschiedenen Autoren (35, 86, 94, 105, 119) konnte gezeigt werden, daß die direkte Proportionalität zwischen Permeation und Verteilungskoeffizienten ein charakteristisches Merkmal des betreffenden Polymers darstellt. Die gefundene Linearität zwischen dem Logarithmus der Permeabilitäts-

Tab. 10: Experimentelle Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK' für verschiedene Molekülspezies von Dimetinden und Liothyronin

Ansatzverhältnis s. Teil C ; Temp. 37°C

Polymer	Dimetinden			Liothyronin		
	Dikation[1]	Monokation[2]	Base[3]	Monokation[4]	Zwitterion[5]	Dianion[6]
PE	< 0,06	0,2	38	< 0,7	5	0,6
PP	< 0,06	< 0,1	28	< 0,7	4,8	< 0,4
PVC-UG	0,18	0,3	0,9	~ 1,6	4,5	< 0,4
PVC-N	< 0,06	< 0,1	0,9	< 0,7	4,3	< 0,4
CA	< 0,06	0,1	3,3	-[7]	5,8	0,8
PA 6	< 0,06	0,8	53	515	1 160	< 0,2
PA 66	< 0,06	0,7	53	344	664	< 0,2
PA 610	< 0,06	0,5	125	370	416	0,4
EVA-VEX	< 0,06	0,6	28	< 0,7	1,8	0,9
EVA-VK	< 0,06	0,3	124	< 0,7	6,3	< 0,4
EA-AHX	< 0,06	0,2	153	< 0,7	4,1	< 0,4
SI	< 0,06	20	850	< 0,7	1,1	0,4

1) 0,1N HCl 2) Phosphatpuffer pH 5,85 3) 0,05N NaOH 4) 1N HCl 5) Phosphatpuffer pH 4,9

6) 0,02N NaOH 1-6) I = 0,1 7) Folie nicht beständig

konstanten P und dem Membran/Wasser - bzw. Hexan/Wasser - Verteilungskoeffizienten (86, 94, 105) gilt allerdings nur bis zu einer gewissen Lipophilie der diffundierenden Moleküle. Bei weiterer Steigerung verlagert sich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Arzneistofftransportes in die beiderseits der Membran adhärierenden wässrigen Schichten und wird damit unabhängig vom VK - Wert (33, 71, 103, 113) (vgl. 2.1.2). Dies soll hier außer Betracht bleiben.

Man kann nun stark vereinfachend annehmen, daß alle Polymere ähnliche Diffusionswiderstände aufweisen, sich der Diffusionskoeffizient also zumindest in einem ähnlichen Bereich bewegt.

Entsprechend Gl. 24

$$P = VK_{ext} \cdot D \qquad \text{(Gl. 24)}$$

gilt auch die folgende Gleichung:

$$\log P = \log VK_{ext} + \log D \qquad \text{(Gl. 25)}$$

$$(y = a \cdot x + b)$$

Danach müßte eine Auftragung der Logarithmen der P-Werte gegen die Logarithmen der VK_{ext} - Werte eine Gerade mit der Steigung 1 ergeben. Eine dementsprechende Auftragung für Dimetinden zeigt Abb. 10. Daraus ist ersichtlich, daß sich die ermittelten Wertepaare nicht mit einer Geraden der Steigung 1 (gestrichelte Linie in Abb. 10) beschreiben lassen. Eine lineare Beziehung zwischen Permeabilitätskonstanten und extrapolierten Verteilungskoeffizienten eines Arzneistoffes für unterschiedliche Polymere besteht damit nicht. Gründe hierfür können sein, daß die verwendeten Ver-

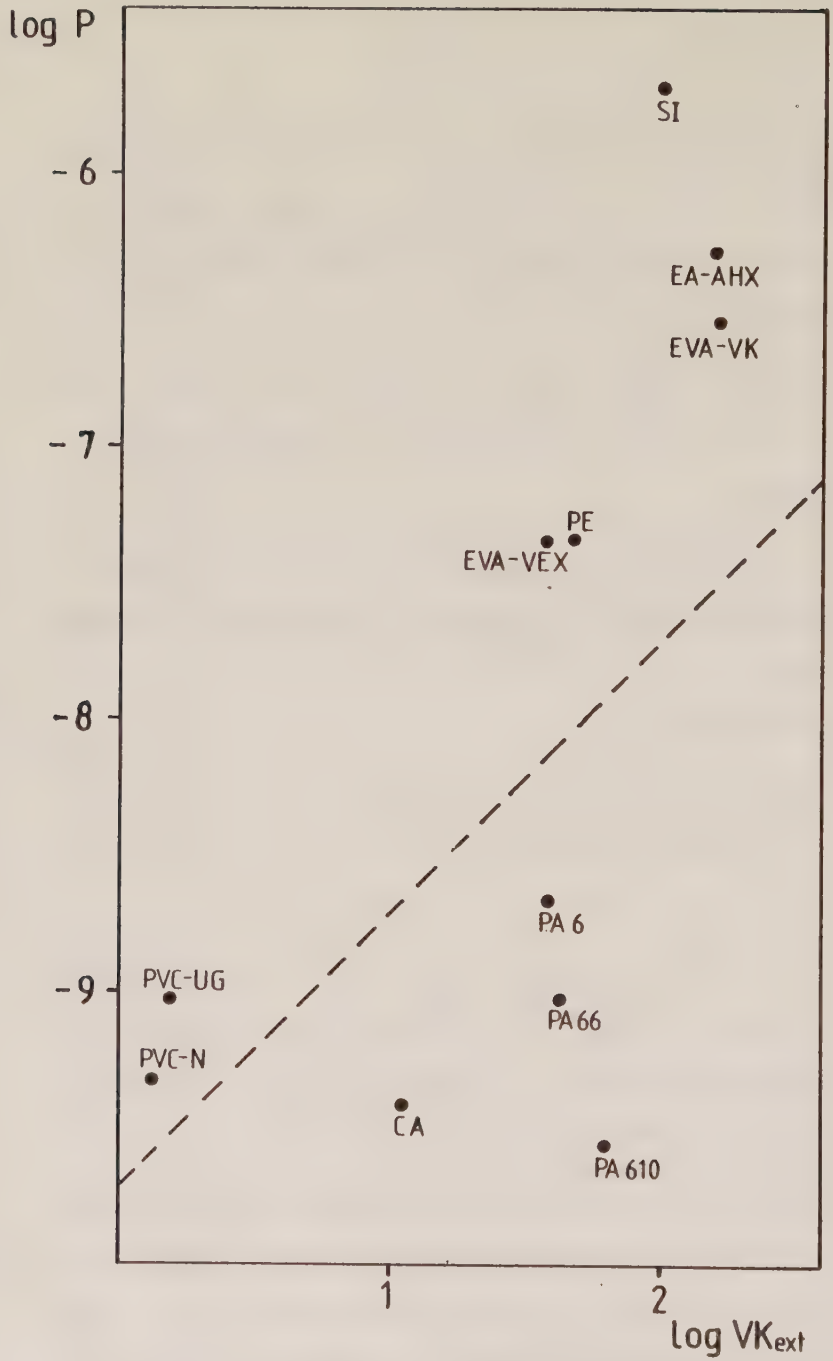


Abb. 10: Permeabilitätskonstanten P (cm^2/s) in Abhängigkeit von extrapolierten Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK_{ext} für Dimetinden

teilungskoeffizienten trotz Extrapolation zu ungenau sind oder daß die Annahme eines relativ ähnlichen Diffusionskoeffizienten für alle Membranen nicht haltbar ist. Auf die letztgenannte mögliche Ursache weist der Befund hin, daß innerhalb der Gruppe der Polyamide mit steigendem VK'_{ext} - Wert eine Abnahme der P-Werte einhergeht.
Eine entsprechend Gl. 25 durchgeführte Auftragung für Salicylamid ist in Abb. 11 dargestellt. Hierbei werden zur Korrelation die experimentellen Verteilungskoeffizienten VK' (Tab. 11) herangezogen, da nur diese Werte vorliegen. Dieses Vorgehen erscheint zulässig, da für Salicylamid Assoziationstendenzen nicht bestehen, wie aus Untersuchungen zur Konzentrationsabhängigkeit der Verteilung des Arzneistoffes hervorgeht (vgl. 3.1.3).
Die ebenfalls sehr schlechte Korrelation zwischen den Logarithmen der P-Werte und denen der VK' - Werte bestätigen die für Dimetinden erhaltenen Ergebnisse.

Tab. 11: Experimentelle Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK' für Salicylamid

Ansatz: 0,5 g Polymer/10 ml Arzneistofflösung (0,1M NaCl); Temp. 37°C

Membran	PP	PE	EVA-VEX	EVA-VK	EA-AHX	PA 6	PA 66	PA 610	CA	SI*)	PVC-UG	PVC-N
VK'	1,45	1,4	0,4	2,0	0,6	19	19	28	32	2,2	1,5	0,3

*) Ansatz: 0,3 g/10 ml

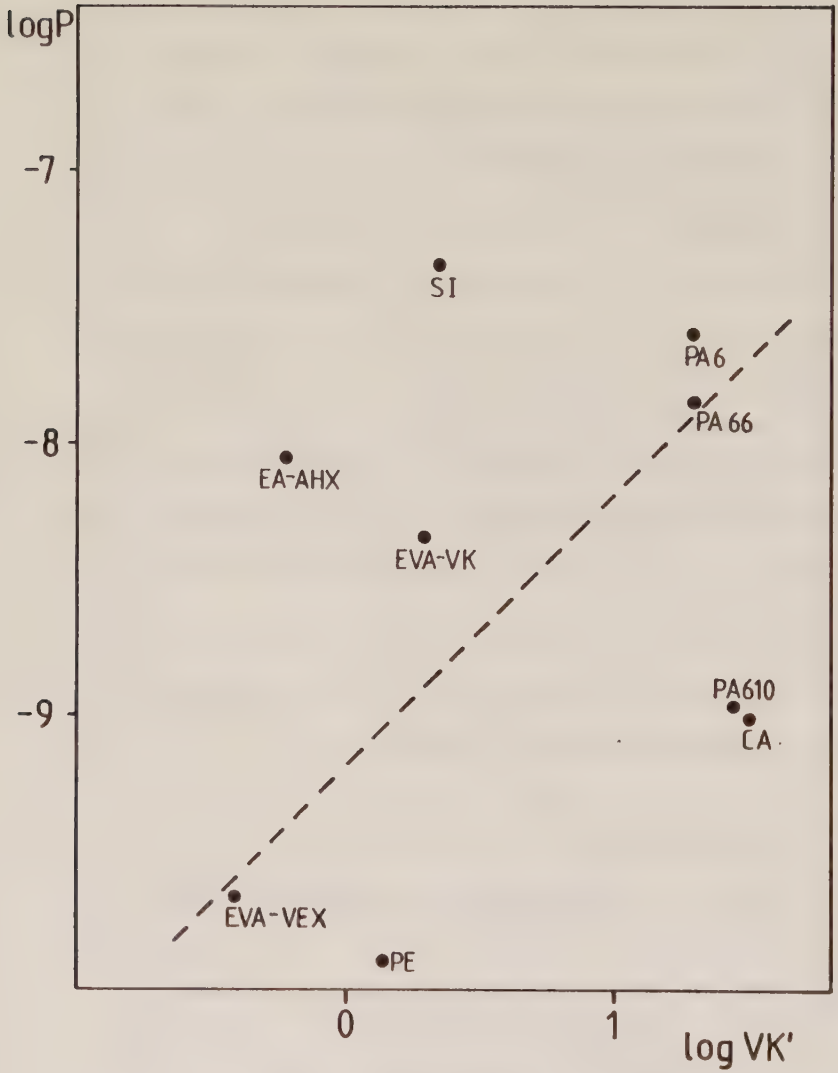


Abb. 11: Permeabilitätskonstanten P (cm^2/s) in Abhängigkeit von experimentellen Verteilungskoeffizienten VK' für Salicylamid

3.1.3 Zusammenhang zwischen Permeabilität und experimentellen Verteilungskoeffizienten (VK') bei einer Folie für verschiedene Arzneistoffe

Da sich aus den vorangegangenen Untersuchungen bereits abzeichnet, daß die Diffusionskoeffizienten von Polymer zu Polymer starken Schwankungen unterworfen sein dürften, werden am Beispiel des Ethylen-Vinylacetat-Copolymers EVA-VK verschiedene Arzneistoffe mit unterschiedlichen VK' - Werten bearbeitet. Damit lassen sich die Einflüsse der physikalisch-chemischen Moleküleigenschaften auf den Arzneitransport durch lipophile Membranen ermitteln.
Die Diffusionsversuche erfolgen unter den bei Fall 1 (s. 2.1.2) beschriebenen Grenzbedingungen. Als Arzneistoffmodelle dienen Dimetinden, Salicylamid, Liothyronin, Bupranolol, Carbutamid und Chloramphenicol. Auf eine Extrapolation der VK' - Werte wird verzichtet (außer bei Dimetinden), da die zusätzlich herangezogenen Arzneistoffe bei den eingesetzten Konzentrationen nicht assoziieren (69, 73). Im Fall von Salicylamid wurde zur Sicherheit die Konzentrationsabhängigkeit der experimentellen Verteilungskoeffizienten bei zwei Konzentrationen (Faktor 10) überprüft, die VK' - Werte waren praktisch gleich (1,9 und 2,1; Mittelwert 2,0, s. Tab. 12).
Aus den in Tab. 12 zusammengefaßten Ergebnissen ist ersichtlich, daß zwischen Permeabilitätskonstante und Membran/Wasser - Verteilungskoeffizient, wie zu erwarten, eine enge Beziehung besteht (vgl. Gl. 25).

Die Logarithmen der in Tab. 12 enthaltenen Permeabilitätskonstanten und experimentellen Verteilungskoeffizienten sind in Abb. 12 entsprechend Gl. 25 gegeneinander aufgetragen. Die in Abb. 12 eingezeichnete Gerade mit der Steigung 1 ergibt als Achsenabschnitt (log P) einen Wert von ca. - 10,1 , d.h. einen mittleren Diffusionskoeffizienten von $7,9 \pm 4 \cdot 10^{-11}$ cm^2/s.

Der gefundene Zusammenhang zwischen Permeabilität und experimentellen Verteilungskoeffizienten für EVA-VK erscheint durchaus annehmbar. Er deutet an, daß die relative Affinität eines Permeanden für eine gegebene Kunststoffolie eine orientierende Vorhersage der Permeabilitätstendenz entsprechend Gl. 25 zuläßt. Wie aus Tab. 12 ersichtlich, umfassen die experimentellen VK' - Werte für die untersuchten Arzneistoffe einen wesentlich weiteren Bereich als die dazugehörigen Diffusionskoeffizienten. Damit wird die Permeabilität einer bestimmten Folie für unterschiedliche Arzneistoffe vor allem von den Verteilungskoeffizienten geprägt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren (86, 94, 105) ist die Beziehung zwischen beiden Parametern noch unbefriedigend. Die bei den früheren Arbeiten resultierende, bessere Korrelation dürfte darauf zurückzuführen sein, daß nur in Struktur und Molekulargewicht ähnliche Arzneistoffe (z.B. substituierte Aniline; Ester substituierter Benzoesäuren) in die Untersuchungen einbezogen wurden; die Korrelation mit den Permeabilitätskonstanten erfolgte dabei z.T. auch mittels der Hexan/Wasser - Verteilungskoeffizienten (86, 105).

Tab. 12: Experimentelle Konstanten aus Membrandiffusions- und Verteilungsstudien am Ethylen-Vinylacetat-Copolymer EVA-VK

Temp. 37°C

Arzneistoff	Permeabilitäts-konstante P 10^{12} x (cm^2/s)	exp. Verteilungs-koeffizient[1] VK'	Diffusions-koeffizient[3] D_V 10^{12} x (cm^2/s)
Dimetinden	295 000	164[2]	1 799
Bupranolol	219 000	63	3 476
Salicylamid	4 540	2,0	2 270
Liothyronin	993	6,32	157
Carbutamid	110	0,87	126
Chloramphenicol	49,4	0,45	110

1) bezieht sich jeweils auf die undissoziierte Form des Arzneistoffes, bei Liothyronin auf das Zwitterion

2) extrapolierter Wert, s. Tab. 9

3) berechnet nach $D_V = P/VK'$

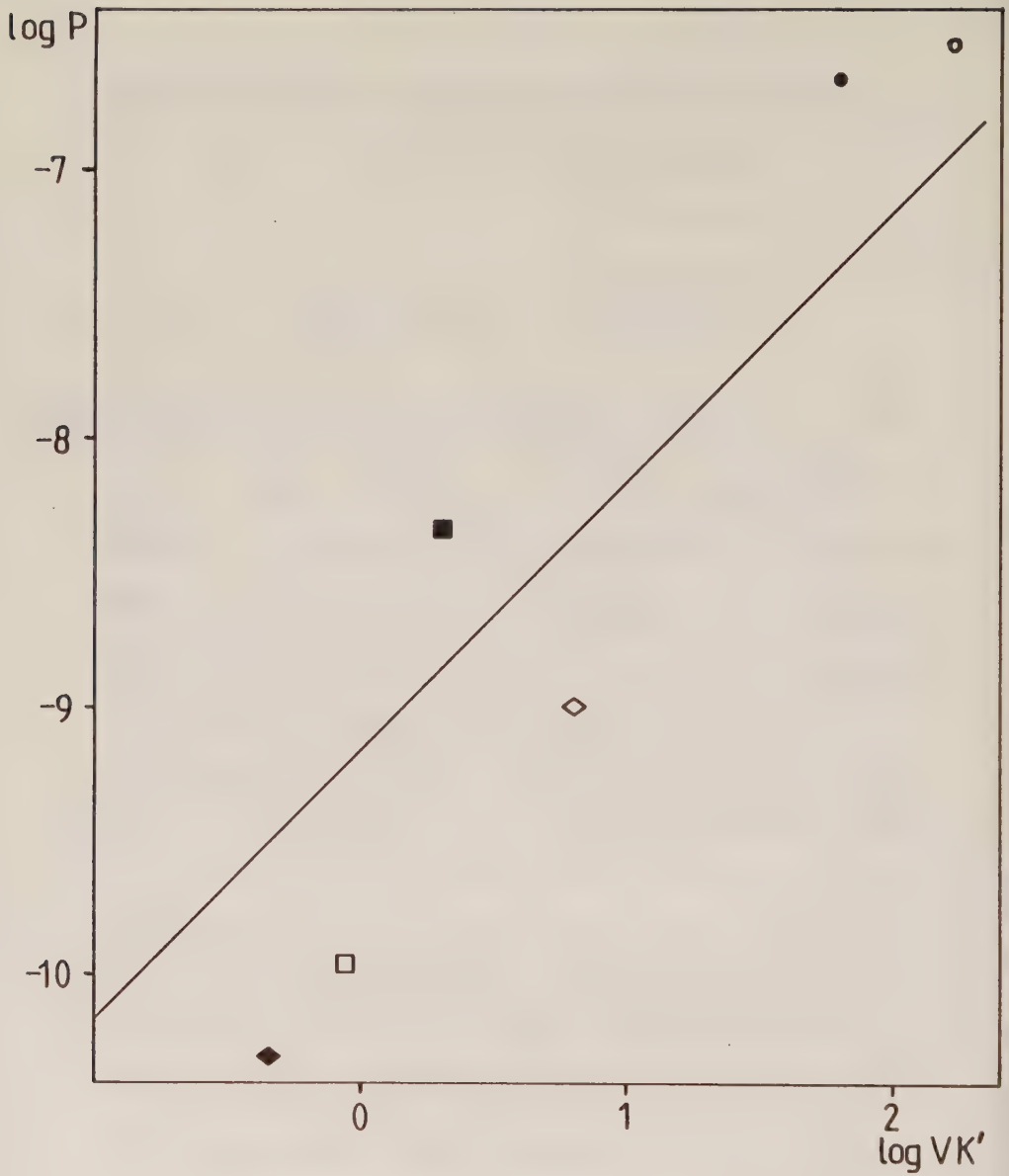


Abb. 12: Permeabilitätskonstanten P (cm^2/s) in Abhängigkeit von experimentellen Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK' für EVA-VK (s. Tab. 12)

- ○ Dimetinden (VK_{ext})
- ◇ Liothyronin
- □ Carbutamid
- ● Bupranolol
- ◆ Chloramphenicol
- ■ Salicylamid

Die Abweichungen der experimentellen Punkte von der Geraden (Abb. 12) spiegeln nicht die Molekülgröße wider; positive bzw. negative Abweichungen treten unabhängig vom molekularen Volumen der Arzneistoffe (vgl. Tab. 5) auf. Die nicht optimale Korrelation ist eher auf die Ungenauigkeit der ermittelten Verteilungskoeffizienten zurückzuführen. Auch muß mit Schwankungen der Diffusionskoeffizienten gerechnet werden (Tab. 12), diese scheinen aber von geringerer Bedeutung zu sein.
Als Ziel ergibt sich daraus die Forderung nach einer besseren Bestimmung der Verteilungskoeffizienten, nämlich über experimentelle Ermittlung des effektiven Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes in der Membran und anschließender Berechnung aus den P - Werten (vgl. Gl. 24 und 25).

3.2 Effektive Diffusionskoeffizienten

Hinsichtlich der Berechnung von VK - Werten aus den Permeabilitäten und deren Korrelation mit der Diffusionsgeschwindigkeit und im Hinblick auf eine Wertung des Einflusses des effektiven Diffusionskoeffizienten für den Arzneistofftransport durch unterschiedliche Kunststoffe kommt seiner Bestimmung erhebliche Bedeutung zu. Die experimentelle Bestimmung des effektiven Diffusionskoeffizienten kann nach verschiedenen Methoden erfolgen, von denen zwei in die Untersuchungen Eingang finden, nämlich die Bestimmung aus der Anlaufphase der Membrandiffusion und aus der Desorptionskinetik.

3.2.1 Diffusionskoeffizienten aus der Anlaufphase der Membrandiffusion (D_L)

Unter bestimmten Voraussetzungen (vgl. 2.1.2, Fall 1) läuft die Arzneistoffdiffusion durch eine isotrope lipophile Membran nach einem Geschwindigkeitsgesetz nullter Ordnung ab, sobald sich nach einer gewissen Anlaufzeit (lag time, Induktionsphase) der stationäre Zustand eingestellt hat (Abb. 13). Aus der exakten Lösung des 2. Fick'schen Gesetzes für diesen Fall (21) ergibt sich im stationären Zustand für die durch die Membran zu einer bestimmten Zeit t transportierte Arzneistoffmenge M:

$$M = \frac{D \cdot VK \cdot c_0 \cdot F}{d} \left(t - \frac{d^2}{6D} \right) \qquad \text{(Gl. 26)}$$

D = effektiver Diffusionskoeffizient in der Membran

d = Membrandicke

c_0 = konstante Arzneistoffkonzentration im Kompartiment I, z.B. $c_0 = c_s$

F = Membranfläche, VK = Verteilungskoeffizient

Die Extrapolation der Geraden des stationären Zustandes (Gl. 26) zur Zeitachse hin liefert als Achsenabschnitt die Anlaufzeit (lag time) t_L:

$$t_L = \frac{d^2}{6D} \qquad \text{(Gl. 27)}$$

Aus der lag time läßt sich bei Kenntnis der Membrandicke d der Diffusionskoeffizient D_L berechnen. Die für Dimetinden und Salicylamid aus den Anlaufzeiten berechneten Diffusionskoeffizienten D_L sind in Tab. 13 aufgeführt.

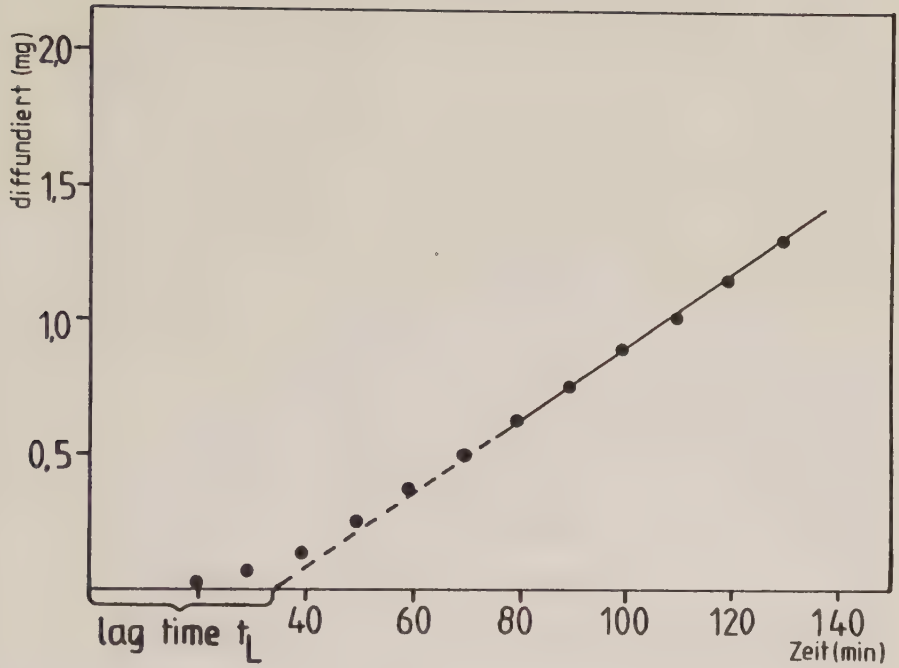


Abb. 13: Diffusion von Dimetinden durch PE - Folie

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Tab. 13: Lag time - Diffusionskoeffizienten D_L von Dimetinden und Salicylamid in verschiedenen Kunststoffolien

Temp. 37°C

Folie	Dimetinden $10^{12} \times D_L$ (cm²/s)	Salicylamid $10^{12} \times D_L$ (cm²/s)
PE	1 390	1 820
PP	–	–
PVC-UG	–	–
PVC-N	332	–
CA	149	66,3
PA 6	–	2 570
PA 66	–	838
PA 610	–	67,5
EVA-VEX	1 330	2 550
EVA-VK	3 080	7 320
EA-AHX	9 300	–
SI	21 200	–

Die für Dimetinden berechneten D_L - Werte variieren stark (Faktor ca. 150); so ergibt sich für die Siliconfolie ein Diffusionskoeffizient von $2 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s, für Cellulosetriacetat einer von $1{,}5 \cdot 10^{-10}$ cm^2/s. Polyethylen und die Copolymeren nehmen eine Zwischenstellung ein. Das Fehlen einiger D_L - Werte ist bedingt durch nicht meßbaren Membrandurchtritt (PP) bzw. Fehlen einer lag time (PVC-UG: ungeklärter "burst effect", PA: störende Desorption aus Schlauchmaterial). Im Falle von Salicylamid umfassen die ermittelten D_L - Werte einen Bereich von ca. $7 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s (EVA-VK) bis ca. $7 \cdot 10^{-11}$ cm^2/s (CA, PA 610). Für manche Polymere war auch hierbei wegen der nicht meßbaren Diffusion des Arzneistoffes (PP, PVC-UG) bzw. der überaus raschen Membranpassage (EA-AHX, SI) keine Bestimmung des Diffusionskoeffizienten aus der Induktionsphase möglich.

Die für beide Arzneistoffe gefundenen großen Unterschiede in den D_L - Werten verdeutlichen, daß die früher gemachte Annahme (vgl. 3.), die Diffusionskoeffizienten eines Arzneistoffes in verschiedenen Folien lägen in einem relativ eng begrenzten Bereich, nicht haltbar ist.

Ein Vergleich der aus den Anlaufzeiten berechneten Diffusionskoeffizienten D_L für Dimetinden und Salicylamid zeigt, daß sie sich für eine gegebene Folie ähneln, wobei Salicylamid in der Regel etwas größere Werte aufweist.

3.2.2 Diffusionskoeffizienten aus der Freisetzung (D_F)

Das Freigabeverhalten von Dimetindenbase und Salicylamid aus verschiedenen Polymerfilmen wird in den folgenden Untersuchungen ermittelt. Damit sollen einerseits die fehlenden effektiven Diffusionskoeffizienten (vgl. Tab. 13) ergänzt werden, andererseits besteht dann die Möglichkeit, bereits vorhandene D_L - Werte zu überprüfen. Eine Oberprüfung ist deshalb angebracht, weil durch Assoziation des Arzneistoffes in der Polymerphase oder durch Adsorption an Additive die aus der Anlaufphase bestimmten Diffusionskoeffizienten verfälscht sein können; den Einfluß sorptiver Füllstoffe zeigen Untersuchungen an Siliconmembranen (31, 32, 85).

3.2.2.1 Freigabekinetik

Ein mit gelöstem Wirkstoff beladener Polymerfilm gibt den Arzneistoff allmählich an ein umgebendes wäßriges Freigabemedium ab. Der Freisetzungsprozeß folgt dabei in guter Näherung der Diffusion eines gelösten Arzneistoffes aus einer planaren Schicht mit zwei offenen Grenzflächen. Zur Beschreibung der Freigabekinetik für diesen Fall ist das aus dem 2. Fick'schen Gesetz entwickelte Quadratwurzel ($\sqrt{t}$) - Gesetz geeignet. Unter der Voraussetzung matrixkontrollierter Diffusion läßt sich die mit der Zeit freigesetzte Arzneistoffmenge (bis ca. 60%) vereinfacht berechnen nach (3, 42, 43, 92):

$$Q = 2 \cdot F \cdot c_o \left(\frac{D_F \cdot t}{\pi} \right)^{1/2} \qquad \text{(Gl. 28)}$$

Q = Zur Zeit t freigesetzte Arzneistoffmenge (mg)

c_o = Anfangskonzentration des Arzneistoffes im Polymer (mg/cm^3)

F = Gesamtdiffusionsfläche (cm^2)

D_F = effektiver Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes im Polymer (cm^2/s), bestimmt aus Freisetzung

Für die Gültigkeit des Quadratwurzelgesetzes, welches von Higuchi für die Freisetzung aus Lösungssalben bei einer Diffusion in eine Richtung angegeben und überprüft wurde (42, 43), gelten weiterhin folgende Voraussetzungen:

--- der Diffusionskoeffizient ist an jedem Ort und zu jeder Zeit konstant (isotropes Medium, keine Veränderung z.B. durch Quellung)

--- nur der Arzneistoff diffundiert aus der Polymermatrix heraus

--- das Freigabemedium stellt einen Sink dar.

Aus Gl. 28 läßt sich der Diffusionskoeffizient berechnen:

$$D_F = \frac{\left(\frac{Q}{\sqrt{t}}\right)^2 \cdot n}{4 F^2 \cdot c_o^2} \qquad \text{(Gl. 29)}$$

Dabei ist $Q/\sqrt{t}$ die Steigung der Geraden, die bei der Auftragung von Q gegen $\sqrt{t}$ erhalten wird.

Die aus Gl. 29 ermittelten Diffusionskoeffizienten stellen effektive Diffusionskoeffizienten dar. Kristallite und Additive (vgl. 3.4) führen beispielsweise zu Wegverlängerungen und reduzieren die Volumenfraktion der kontinuierlichen Polymerphase. Für Vergleiche der Diffusion von Arzneistoffen in unterschiedlichen Kunststoffolien sind jedoch gerade sie geeignet (vgl. 3.2.3).

3.2.2.2 Untersuchungsbedingungen

Das Freisetzungsverhalten bei 37°C wird mit Hilfe der "rotating bottle" - Apparatur nach NF XIV untersucht. Die mit Arzneistoff beladenen Folien befinden sich dabei im Freigabemedium, dessen Durchmischung durch Rotation des Freigabegefäßes um eine horizontale Achse erfolgt. Der Freisetzungsvorgang wird in allen Fällen bis zur vollständigen Entleerung der Polymerfilme durchgeführt, um so die Bestimmung der Anfangskonzentration des Arzneistoffes im Träger zu ermöglichen (s.C). Die erforderlichen Sink - Bedingungen sind durch die Wahl der Akzeptorphase (0,1N HCl für Dimetinden; 0,05N NaOH für Salicylamid) gewährleistet, so daß sich kein Verteilungsgleichgewicht einstellen kann (vgl. 3.1.1).

3.2.2.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Freisetzungen von Dimetinden aus Polyamid 66 (Abb. 14) und von Salicylamid aus Celluloseacetat (Abb. 15) zeigen beispielhaft, daß bei Auftragung der freigesetzten Mengen in Abhängigkeit von der Wurzel aus der Zeit für den ersten Teil der Liberation Geraden resultieren. Eine Verzögerungszeit (lag time) ist nicht zu beobachten. Die ersten 40% bis 50% der Freigabe lassen sich gut mit Gl. 28 beschreiben, die entsprechenden Freigaberaten ($Q/\sqrt{t}$) sind in Tab. 14 und 15 aufgelistet.

Für beide Arzneistoffe variieren die Steigungen von Kunststoff zu Kunststoff, auch dann, wenn bei gleicher eingesetzter Fläche auf gleiche Anfangskonzentration bezogen

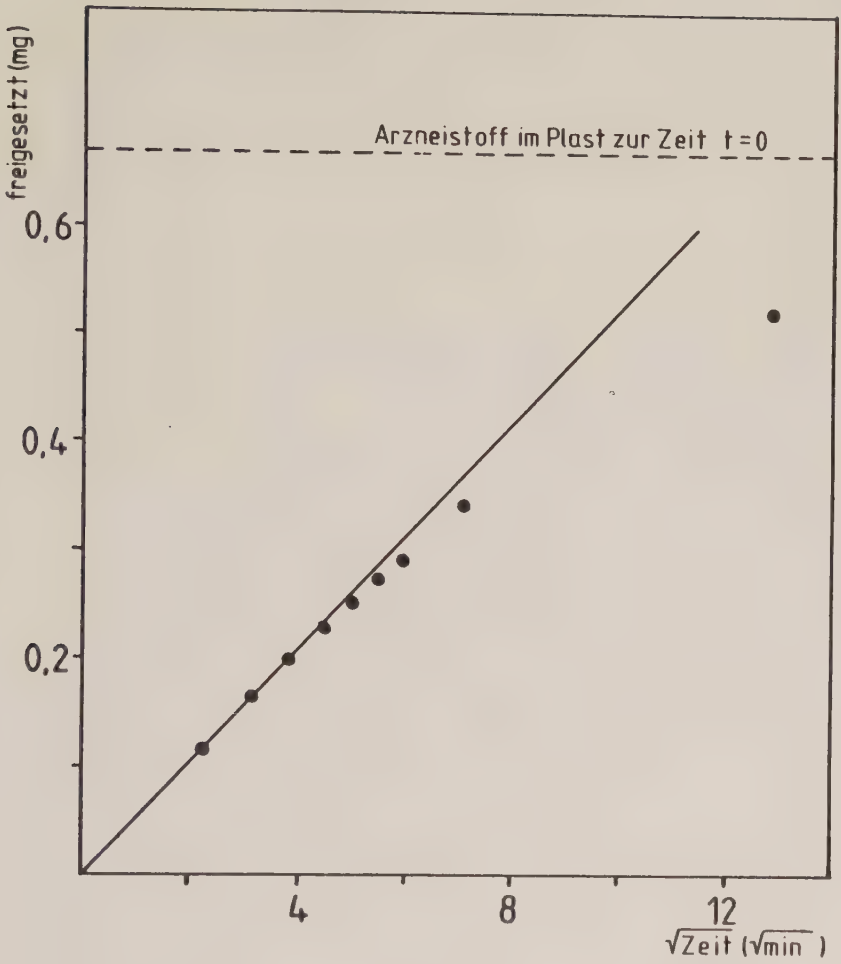


Abb. 14: Freisetzung von Dimetinden aus PA 66
(Tab. 14, 1. Versuch)

Akzeptor: 50 ml 0,1N HCl
F = 38,06 cm^2; Temp. 37°C

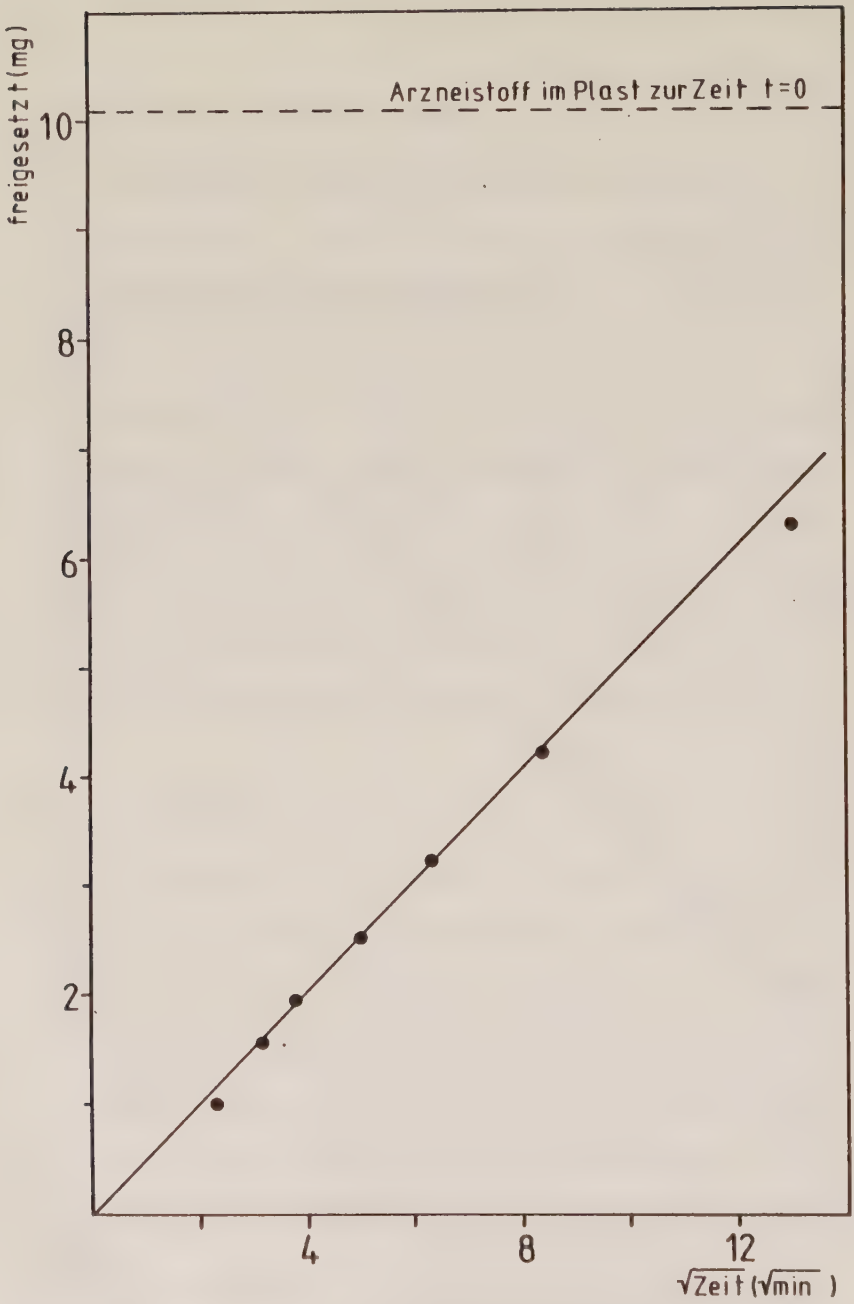


Abb. 15: Freisetzung von Salicylamid aus CA
(Tab. 15, 1. Versuch)

Akzeptor: 50 ml 0,05N NaOH (I = 0,1)
F = 38,1 cm^2; Temp. 37°C

wird (Tab. 14 und 15, letzte Spalte). Damit läßt sich geschwindigkeitskontrollierende Diffusion in den adhärierenden Schichten ausschließen. Noch überzeugender ist der Vergleich der Diffusionskoeffizienten, die einen Bereich von mehr als vier Zehnerpotenzen einnehmen (Tab. 16).
Für Polypropylen und PVC - Folien, welche niedrige Freisetzungsraten aufweisen, ergeben sich leicht abweichende Freisetzungsprofile, wie die Liberation von Dimetinden aus Polypropylen verdeutlicht (Abb. 16). Auf eine anfängliche Phase mit schneller Freisetzung, folgt - ebenso, wie bei den übrigen Polymeren - eine Periode, in der die freigegebene Menge linear mit der Wurzel aus der Zeit zunimmt, bis schließlich im dritten Teil aufgrund der fortgeschrittenen Freigabe wieder ein Abweichen von der Geraden erfolgt (84). Die anscheinend beschleunigte Freisetzung zu Beginn könnte durch Auflösung winziger, an der Plastoberfläche anhaftender Arzneistoffpartikel verursacht worden sein (vgl. C). Eine weitere Erklärung stellt eine denkbare Veränderung der Kunststoffoberfläche während der Beladungszeit mit Arzneistoff durch Lösungsmitteleinflüsse dar. Dies erscheint im Falle von Dimetinden möglich - die Folien werden in einer gesättigten alkalischen Arzneistofflösung (pH 9,3) beladen - nicht jedoch bei Salicylamid, bei dem eine gesättigte neutrale Lösung verwendet wird.
Die Berechnung der Freigaberate erfolgt in diesen Fällen aus dem linearen Teil des Freisetzungsverhaltens (Abb. 16, durchgezogene Linie). Die durch den Schnittpunkt der Geraden mit der y - Achse gegebene Arzneistoffmenge bleibt bei der Er-

Tab. 14: Freisetzung von Dimetinden aus Kunststoffolien

Akzeptor: 25 bzw. 50 ml 0,1N HCl; Temp. 37°C

Folie	Fläche (cm^2)	Versuchs-Nr.	$Q/\sqrt{t}$ $10^3 x (mg/\sqrt{min})$	Anfangskonz. c_o (mg/cm^3)	Steig./c_o $10^3 x (cm^2/\sqrt{min})$
PE	38,08	1	85,3	6,53	12,87
		2	89,2	6,50	13,72
		3	88,5	6,50	13,62
PP	38,07	1	1,47	0,615	2,39
		2	1,51	0,647	2,33
PVC-UG	38,09	1	0,025	0,046	0,54
PVC-N	38,09	1-2	< 0,5	< 0,05	-
CA	38,1	1	0,501	0,235	2,13
		2	0,536	0,253	2,12
PA 6	38,08	1	75,4	9,17	8,22
		2	72,6	8,98	8,09
PA 66	38,06	1	52,1	11,29	4,62
		2	50,1	12,41	4,04
PA 610	38,05	1	10,7	6,17	1,73
		2	10,1	5,62	1,80
EVA-VEX	38,08	1	73,7	5,35	13,78
		2	77,0	5,70	13,51
		3	82,3	5,97	13,79
EVA-VK	38,10	1	420	20,53	20,46
		2	442	21,59	20,47
EA-AHX	38,08	1	560	20,57	27,22
		2	545	19,53	27,91
SI	19,32	1	1 460	30,25	96,53*)
		2	1 490	30,13	98,90*)

*) bezogen auf die doppelte Fläche

Tab. 15: Freisetzung von Salicylamid aus Kunststoffolien

Akzeptor: 25 bzw. 50 ml 0,05N NaOH (I = 0,1); Temp. 37°C

Folie	Fläche (cm^2)	Versuchs-Nr.	$Q/\sqrt{t}$ $10^3 x(mg/\sqrt{min})$	Anfangskonz. c_o (mg/cm^3)	Steig./c_o $10^3 x(cm^2/\sqrt{min})$
PE	38,08	1-2	–	–	–
PP	38,07	1-2	–	–	–
PVC-UG	38,09	1	0,0612	0,0664	0,922
		2	0,0797	0,1191	0,669
PVC-N	38,09	1	0,0469	0,0607	0,773
CA	38,1	1	507	109,7	4,62
		2	507	109,2	4,64
PA 6	38,08	1	710	42,99	16,52
		2	682	43,81	15,57
		3	680	44,23	15,37
		4	680	42,30	16,08
PA 66	38,06	1	582	54,66	10,65
		2	582	55,16	10,55
		3	572	50,94	11,23
		4	572	51,11	11,19
PA 610	38,05	1	179	51,57	3,47
		2	177	51,79	3,42
EVA-VEX	38,08	1	8,75	0,332	26,36
		2	2,77	0,226	12,26
EVA-VK	38,1	1	48,3	1,70	28,41
		2	51,3	1,75	29,31
EA-AHX	38,08	1	40,9	1,04	39,33
		2	40,9	1,09	37,52
SI	38,51	1	109	0,81	134,6
		2	98	0,75	130,7

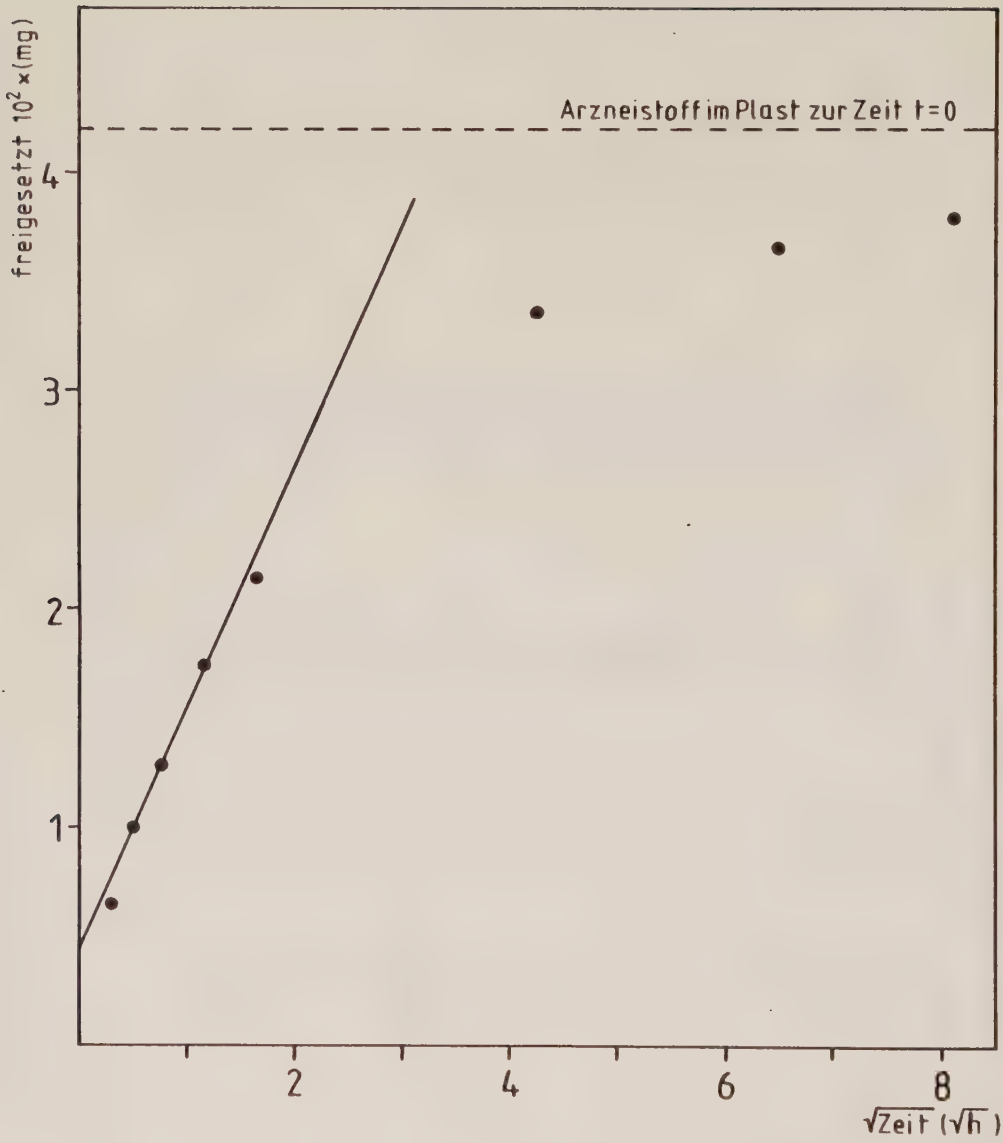


Abb. 16: Freisetzung von Dimetinden aus PP
(Tab. 14, 2. Versuch)

Akzeptor: 25 ml 0,1N HCl
F = 38,07 cm^2; Temp. 37°C

mittlung der Anfangskonzentration unberücksichtigt, da sie praktisch mit Beginn der Freisetzung im Akzeptormedium vorliegt.

Im Falle der PVC - Folien waren die insgesamt freigesetzten Mengen wegen der geringen Verteilung der Arzneistoffe in die Plaste sehr niedrig. Die dadurch erschwerte Auswertung der Freisetzungsprofile führt zu effektiven Diffusionskoeffizienten, die eher als Richtwerte denn als exakte Meßergebnisse zu betrachten ist.

Der Einfluß des Beladungsmediums auf die Arzneistofffreisetzung aus einer Polymermatrix zeigt sich deutlich am Beispiel der Freigabe von Dimetinden aus Celluloseacetatfolie (Abb. 17). Aus der im stark alkalischen Medium (pH 12,6) beladenen Folie sind nach fünf Minuten 90% des Arzneistoffes freigesetzt. Findet die Beladung im schwächer alkalischen Milieu (pH 9,3) statt, beträgt die Freigabe zum gleichen Zeitpunkt ca. 44%, anschließend ergibt sich ein annähernd linearer Bereich (Abb. 17). Die Ursache für dieses Verhalten dürfte in der chemischen Instabilität des Celluloseacetats (116) zu suchen sein. Die Estergruppen an der Oberfläche des Polymerfilms werden im alkalischen Medium gespalten, was zu einer von außen nach innen fortschreitenden Zerstörung der Polymerstruktur führt.

Da die Geschwindigkeit der Esterspaltung von der Hydroxylionenkonzentration abhängig ist, verläuft die Hydrolyse bei pH 9,3 langsamer. Der Effekt der Esterspaltung wirkt sich hier weniger stark aus als bei pH 12,6. Das stärkere Ausmaß der strukturellen Veränderungen bei höherer Hydroxylionen-

konzentration kommt in der fast schlagartigen Freigabe des gesamten Arzneistoffes im Fall der in 0,05N NaOH beladenen Folie zum Ausdruck.

Wenn man annimmt, daß während der langsameren Phase der Freisetzung der bei pH 9,3 beladenen Folie die Diffusion des Arzneistoffes aus dem Polymer von der ursprünglichen, noch unzerstörten Matrix kontrolliert wird, kann die Steigung dieser Geraden (Abb. 17) zur Abschätzung des Diffusionskoeffizienten herangezogen werden. Auch hier bleibt die zum Zeitpunkt t = 0 vorhandene Arzneistoffmenge (extrapolierter Schnittpunkt der Geraden mit der y - Achse) bei der Festlegung der Ausgangskonzentration unberücksichtigt.

Die Diffusionskoeffizienten D_F in der Polymermatrix der untersuchten Kunststoffolien unterscheiden sich wie die D_L - Werte beträchtlich (Tab. 16). Im Falle von Dimetinden variieren die effektiven Diffusionskoeffizienten zwischen $8 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s für Silicongummi und $3 \cdot 10^{-12}$ cm^2/s für PVC-UG. Für Salicylamid wird eine noch etwas größere Variation gefunden, wobei wiederum Silicon und Polyvinylchlorid die Extreme darstellen. Dabei zeigt sich, daß das Salicylamidmolekül durch eine gegebene Folie jeweils schneller diffundiert als das Dimetinden. In diesem Befund spiegelt sich der prinzipielle Einfluß der Molekülgröße auf die Diffusionsgeschwindigkeit wider (110) (vgl. 3.2.5). Allerdings sind die Verhältnisse aus den beiden Diffusionskoeffizienten nicht konstant (zwischen etwa 2 und 6,4) (Tab. 16); vgl. dazu 3.4.

Tab. 16: Aus der Freisetzung ermittelte effektive Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden und Salicylamid in verschiedenen Kunststoffolien

Temp. 37°C

Folie	Dimetinden D_F*) $10^{12} \times (cm^2/s)$	Salicylamid D_F*) $10^{12} \times (cm^2/s)$	$\frac{D_{F,Salicylamid}}{D_{F,Dimetinden}}$
PE	1 620	-	-
PP	61	-	-
PVC-UG	2,7	5,9	2,19
PVC-N	-	5,4	-
CA	41	194	4,73
PA 6	609	2 280	3,74
PA 66	170	1 080	6,35
PA 610	28,3	107	3,78
EVA-VEX	1 690	3 810	2,25
EVA-VK	3 780	7 520	1,99
EA-AHX	6 860	13 300	1,94
SI	83 700	156 000	1,86

*) Mittelwert aus allen Versuchen (s. Tab. 14 und 15)

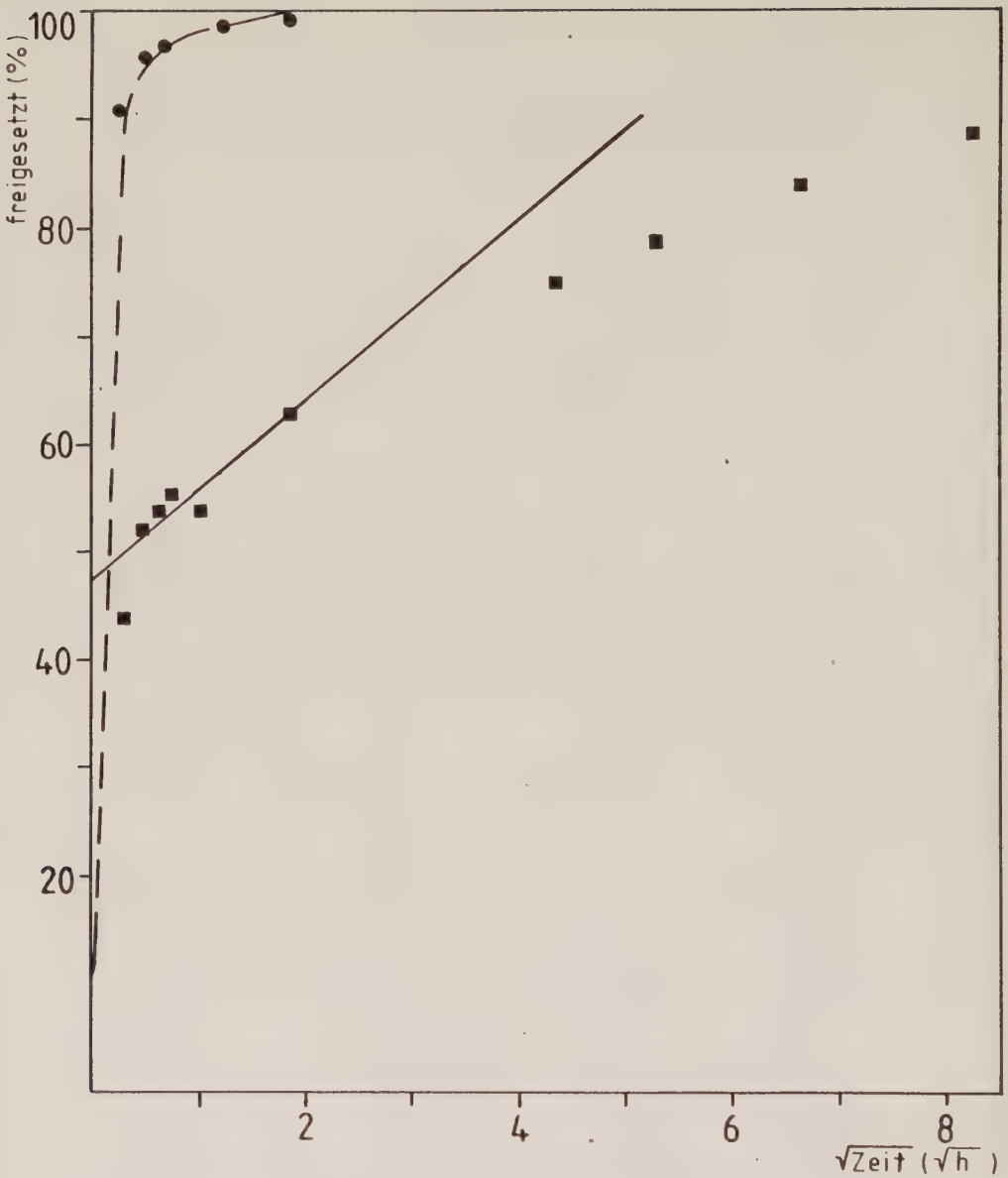


Abb. 17: Freisetzung von Dimetinden aus CA

Akzeptor: 25 ml 0,1N HCl
F = 38,1 cm^2; Temp. 37°C

● Beladung der Folie in gesättigter Arzneistofflösung, pH 12,6 (0,05N NaOH, I = 0,1)

■ Beladung der Folie in gesättigter Arzneistofflösung, pH 9,3 (0,05N NaOH mit HCl auf pH 9,3 eingestellt, I = 0,1)

3.2.3 Vergleich der nach verschiedenen Methoden ermittelten Diffusionskoeffizienten

In Tab. 17 sind die aus der Anlaufphase der Membrandiffusion und aus der Freisetzung ermittelten Membran - Diffusionskoeffizienten D_L und D_F für Dimetinden und Salicylamid zusammengefaßt. Zusätzlich sind die Diffusionskoeffizienten D_V aufgenommen, die sich aus den Permeabilitätskonstanten und den extrapolierten (Dimetinden) bzw. den experimentellen (Salicylamid) Verteilungskoeffizienten berechnen lassen.

Dimetinden:

Die aus der Freigabe ermittelten Diffusionskoeffizienten D_F sind für die Mehrzahl der untersuchten Kunststoffolien zahlenmäßig am größten, wobei i.a. mit den D_L - Werten eine gute Obereinstimmung besteht (Tab. 17). Größere Unterschiede treten nur bei Silicon und Celluloseacetat auf.

Betrachtet man die D_F - und D_V - Werte, so findet sich kein einheitliches Verhalten.

Für Polyethylen und seine Copolymerisate (EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX) ergibt sich zwischen D_F - und D_V - Werten eine gewisse Obereinstimmung: Die berechneten D_V - Werte zeigen die gleiche Rangordnung, sind aber nur etwa halb so groß wie die aus der Freisetzung erhaltenen Diffusionskoeffizienten D_F.

Für Celluloseacetat stimmen die nach beiden Methoden ermittelten Diffusionskoeffizienten praktisch überein.

Bei den Polyamiden dagegen beträgt der Unterschied zwischen den aus den Permeabilitäten berechneten Diffusionskoeffizienten D_V zu den D_F - Werten trotz Verwendung der extrapolierten Verteilungskoeffizienten ca. eine Zehnerpotenz.

Im Gegensatz zu allen anderen Folien übersteigt bei PVC-UG der D_V - Wert den aus den Freigabeversuchen erhaltenen Diffusionskoeffizienten D_F erheblich (Faktor ca. 200). Obwohl der aus der Freisetzung stammende Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in PVC-UG wegen der geringen, maximal erreichbaren Ausgangskonzentration c_o (Tab. 14) nur als Richtwert zu betrachten ist, dürfte er das Diffusionsverhalten in diesem Plast richtiger wiedergeben als der D_V - Wert: Die für Salicylamid ermittelten D_F - Werte in beiden untersuchten PVC - Folien liegen mit ca. $5 \cdot 10^{-12}$ cm^2/s in der gleichen Größenordnung wie der D_F - Wert für Dimetinden. Weiterhin spricht für den aus der Freisetzung ermittelten Diffusionskoeffizienten D_F, daß die Glasübergangstemperatur T_G (vgl. Tab. 1 und 4.1.4) von PVC über der Versuchstemperatur von 37°C liegt. Da unterhalb von T_G das freie Volumen eines Polymers wegen des Fehlens der mikrobrownschen Bewegungen sehr stark reduziert ist (vgl. 3.4), erscheint der aus der Permeabilität und dem extrapolierten Verteilungskoeffizienten berechnete D_V - Wert unwahrscheinlich hoch. Derartig hohe Diffusionskoeffizienten sind nur bei Plasten mit niedrigen T_G - Werten wie z.B. Polyethylen und seinen Copolymeren anzutreffen (vgl. Tab. 1).
Besondere Verhältnisse liegen bei Silicongummi vor. Hier ist der aus der Freisetzung erhaltene Diffusionskoeffizient D_F etwa viermal größer als der lag time - Diffusionskoeffizient bzw. der berechnete Diffusionskoeffizient D_V. Dies läßt sich auf den Füllstoffgehalt der Siliconmembran (Tab. 1) (3, 31, 58) zurückführen.

Während die Diffusionsgeschwindigkeit eines permeierenden Moleküls im stationären Zustand durch den adsorptiven Zuschlagstoff nur schwach beeinflußt wird, kommt es aber zu einer beträchtlichen Verlängerung der Anlaufphase t_L (31, 32, 85). In jeder Ebene der Membran senkrecht zum Diffusionsvektor wird sich ein Gleichgewicht zwischen diffundierendem Arzneistoff, Polymer und zur Verfügung stehender Füllstoffoberfläche einstellen, was während der Anlaufphase auf Kosten der weiteren Penetration vonstatten geht. Die durch die dispergierten Feststoffpartikel hervorgerufene Verlängerung des Diffusionsweges (Tortuosität) ist auch im stationären Zustand der Arzneistoffdiffusion wirksam und findet im effektiven Diffusionskoeffizienten Berücksichtigung.
Somit muß die Ermittlung des Diffusionskoeffizienten aus der Anlaufzeit der Membrandiffusion nach Gl. 27 einen zu kleinen Wert liefern. Falls keine ausgeprägten Sorptionserscheinungen durch Additive auftreten, sollten sie unverfälscht sein. Die gute Obereinstimmung der D_L - mit den D_F - Werten für Celluloseacetat, Polyethylen und seine Copolymeren unterstreicht dies (Tab. 17). Demnach darf der aus der Freisetzung erhaltene zahlenmäßig größere Diffusionskoeffizient D_F in der Siliconmembran als der richtigere angesehen werden.

Zweifellos bestimmt das Sorptionsgeschehen auch das Freigabeverhalten des Arzneistoffes aus der SI - Folie mit. Es wirkt sich aber auf die Freisetzung weniger gravierend aus als auf die Anlaufzeit der Membrandiffusion. Dies läßt sich

damit erklären, daß zu Anfang der Freisetzung alle Bindungsstellen besetzt sind (vgl. C.). Somit ist zu Beginn der Abgabe die Arzneistoffdiffusion in der Membran der im stationären Zustand vergleichbar, im weiteren Verlauf wird die Liberation dann durch die laufende Neueinstellung des Adsorptionsgleichgewichtes mitgeprägt.

Dies läßt sich mit einer halb so großen Beladung zeigen, bei der noch keine maximale Belegung der Füllstoffoberfläche erreicht ist: Es resultiert ein um den Faktor 3 kleinerer effektiver Diffusionskoeffizient für die Siliconmembran (Tab. 18). Jetzt stimmt der bei niedrigerer Ausgangskonzentration erhaltene D_F - Wert von $27{,}2 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s gut mit dem aus der lag time berechneten Diffusionskoeffizienten (Tab. 17) überein.

Salicylamid:

Die für Salicylamid aus der Freisetzung ermittelten Diffusionskoeffizienten D_F sind wiederum generell größer als die Diffusionskoeffizienten D_L und D_V ($D_F > D_L > D_V$). Die D_F - Werte sind dabei den D_L - Werten vergleichbar, während die Unterschiede zu den D_V - Werten ausgeprägter sind (Tab. 17): Für die Polyamide ergibt sich z.B. ein D_F/D_V - Verhältnis von ca. 2:1.

Im Fall der Copolymerisate besteht zwar bei EA-AHX sehr gute Übereinstimmung zwischen den aus der Freisetzung ermittelten und den aus der Permeabilität berechneten Diffusionskoeffizienten, für EVA-VEX und EVA-VK ergeben sich aber Unterschiede (Faktor 7 bzw. 3,5). Ähnlich große Differenzen stellt man für Celluloseacetat und Silicongummi fest.

Tab. 17: Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid in verschiedenen Kunststoffen

Temp. 37°C

Folie	Dimetinden			Salicylamid		
	D_F 10^{12}x(cm^2/s)	D_L 10^{12}x(cm^2/s)	D_V [1] 10^{12}x(cm^2/s)	D_F 10^{12}x(cm^2/s)	D_L 10^{12}x(cm^2/s)	D_V [3] 10^{12}x(cm^2/s)
PE	1 620	1 390	975	-	1 820	91
PP	61	-	-	-	-	-
PVC-UG	2,7	-	628	5,9	-	-
PVC-N	-	332	372	5,4	-	-
CA	41	149	35	194	66	31
PA 6	609	-	58	2 280	2 570	1 320
PA 66	170	-	20	1 080	838	753
PA 610	28	-	4,5	107	67	40
EVA-VEX	1 690	1 330	1 210	3 810	2 550	548
EVA-VK	3 780	3 080	1 810	7 520	7 320	2 270
EA-AHX	6 860	9 300	3 320	13 300	-	14 830
SI	83 700	21 200	20 600 [2]	156 000	-	20 590

1) berechnet nach $D_V = P/VK_{ext}$

2) berechnet mit VK_{ext} für Silicon - Öl

3) berechnet nach $D_V = P/VK'$

Tab. 18: Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden von der Anfangskonzentration bei der Freisetzung aus Silicon - Folie

Akzeptor: 80 ml 0,1N HCl

F = 19,32 cm^2; Temp. 37°C

Anfangskonzentration c_o (mg/cm^3)	D_F 10^9 x (cm^2/s)
30,25	81,7
30,13	85,8
15,96	27,2

Vergleicht man Dimetinden und Salicylamid, so treten Übereinstimmungen und Abweichungen zwischen D_F - und D_V - Werten nicht bei den gleichen Kunststoffen auf. Dagegen stimmen D_F - und D_L - Werte jeweils recht gut überein. Ausnahmen können sich aus zwei verschiedenen Gründen ergeben: Adsorption des Arzneistoffes führt bei der Ermittlung des Diffusionskoeffizienten aus der Anlaufphase der Membrandiffusion zu einem zu kleinen Wert. Bei Freisetzungsversuchen mit maximaler Belegung wird die Auswirkung der Adsorption zumindest abgeschwächt. Analog dazu sollten Assoziationserscheinungen die Induktionsphase der Membrandiffusion stärker beeinflussen als die Freigabe aus der Polymermatrix.

Adsorption und Assoziation eines Arzneistoffes im Kunststoff führen ebenfalls bei der Bestimmung der Verteilungskoeffizienten zu verfälschten Werten. Somit sind die aus den Permeabilitäten berechneten Diffusionskoeffizienten D_V mit Vorsicht zu behandeln. Am Beispiel des Dimetindens ist zu erkennen, daß auch eine Extrapolation zur Ermittlung der wahren Verteilungskoeffizienten zu keiner besseren Übereinstimmung der D_V - Werte mit den D_F - bzw. D_L - Werten führt. Die in beiden Fällen niedrigeren D_V - Werte deuten an, daß letztlich bei allen Kunststoffen mit zusätzlichen Bindungs- und/oder Assoziationseffekten im Polymer gerechnet werden muß.

Die Übereinstimmung der nach zwei unabhängigen Methoden ermittelten Diffusionskoeffizienten D_F und D_L bei beiden Arzneistoffmodellen weisen gegenüber den D_V - Werten auf deren

Richtigkeit hin. Wie aus den vorangegangenen Oberlegungen hervorgeht, ist dabei den D_F - Werten insgesamt der Vorzug einzuräumen.

Der Vergleich der nach derselben Methode bestimmten Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid untereinander kann ebenfalls einen Beitrag zu ihrer Qualitätsbeurteilung leisten. Theoretisch bestehen für die Diffusion verschiedener Arzneistoffe von Polymer zu Polymer prinzipiell dieselben Behinderungen.

In Tab. 19 sind die Kunststoffolien nach steigenden Diffusionskoeffizienten angeordnet. Da die D_L - Werte sich im Prinzip wie die D_F - Werte verhalten, nur weniger Werte vorliegen, bleiben diese unberücksichtigt. Die Auflistung der Folien nach steigenden D_F - Werten liefert für beide Arzneistoffe die gleiche Rangfolge. Legt man dagegen die aus der Permeabilität und dem experimentellen bzw. extrapolierten Verteilungskoeffizienten berechneten D_V - Werte zugrunde, weichen die resultierenden Reihenfolgen der Kunststoffe für Dimetinden und Salicylamid deutlich voneinander ab.

Dieser Befund kann als weitere Bestätigung dafür dienen, daß der aus der Freisetzung ermittelte Diffusionskoeffizient eines Arzneistoffes den wahren effektiven Diffusionskoeffizienten gut beschreibt.

3.2.4 Zusammenhang zwischen Permeabilität und Diffusionskoeffizient (D_F)

Die große Variation in den effektiven Diffusionskoeffizienten eines Arzneistoffes für unterschiedliche Polymere (vgl. Tab. 16) liefert im nachhinein die Begründung dafür , daß

Tab. 19: Rangfolge verschiedener Kunststoffolien bezüglich der nach der gleichen Methode ermittelten Diffusionskoeffizienten für Dimetinden und Salicylamid

	geordnet nach D_F		geordnet nach D_V	
	Dimetinden	Salicylamid	Dimetinden	Salicylamid
Zunahme der Diffusionskoeffizienten ↑	SI	SI	SI	SI
	EA-AHX	EA-AHX	EA-AHX	EA-AHX
	EVA-VK	EVA-VK	EVA-VK	EVA-VK
	EVA-VEX	EVA-VEX	EVA-VEX	PA 6
	PA 6	PA 6	PE	PA 66
	PA 66	PA 66	PA 6	EVA-VEX
	CA	CA	CA	PE
	PA 610	PA 610	PA 66	PA 610
	PVC-UG	PVC-UG	PA 610	CA

keine lineare Korrelation zwischen Permeabilität und extrapolierten bzw. experimentellen Verteilungskoeffizienten gefunden werden konnte (vgl. 3.1.1).

Während die VK_{ext} - Werte (Dimetinden) bzw. die VK' - Werte (Salicylamid) für die untersuchten Kunststoffe einen Bereich von ca. 2 Zehnerpotenzen umfassen (Tab. 9 und 11), variieren die effektiven Diffusionskoeffizienten D_F in den verschiedenen Membranen insgesamt um ca. 5 Zehnerpotenzen. Die Auffindung eines Zusammenhanges zwischen Permeabilität und effektiven Diffusionskoeffizienten entsprechend der Gleichung

$$\log P = \log D_F + \log VK \qquad \text{(Gl. 30)}$$

$$(\; y = a \cdot x + b \;)$$

erscheint somit erfolgversprechender.

In Abb. 18 sind die Logarithmen der Permeabilitäten der verschiedenen Membranen gegen die Logarithmen der aus den Freigaberaten berechneten effektiven Diffusionskoeffizienten D_F für Dimetinden aufgetragen. Daraus ist ersichtlich, daß sich die experimentellen Punkte relativ gut mit der eingezeichneten Geraden der Steigung 1 beschreiben lassen. Die beobachtete Streuung der Werte ist bedingt durch die unterschiedlich starke Verteilung des Arzneistoffes in die Kunststoffe.

Das entsprechende Diagramm für Salicylamid ist in Abb. 19 dargestellt. Hier besteht eine wesentlich schlechtere Korrelation zwischen den Logarithmen der Permeabilitäten und der Diffusionskoeffizienten D_F, obwohl der Variationsbereich der experimentellen Verteilungskoeffizienten von Salicylamid dem des Dimetindens entspricht (Tab. 9 und 11).

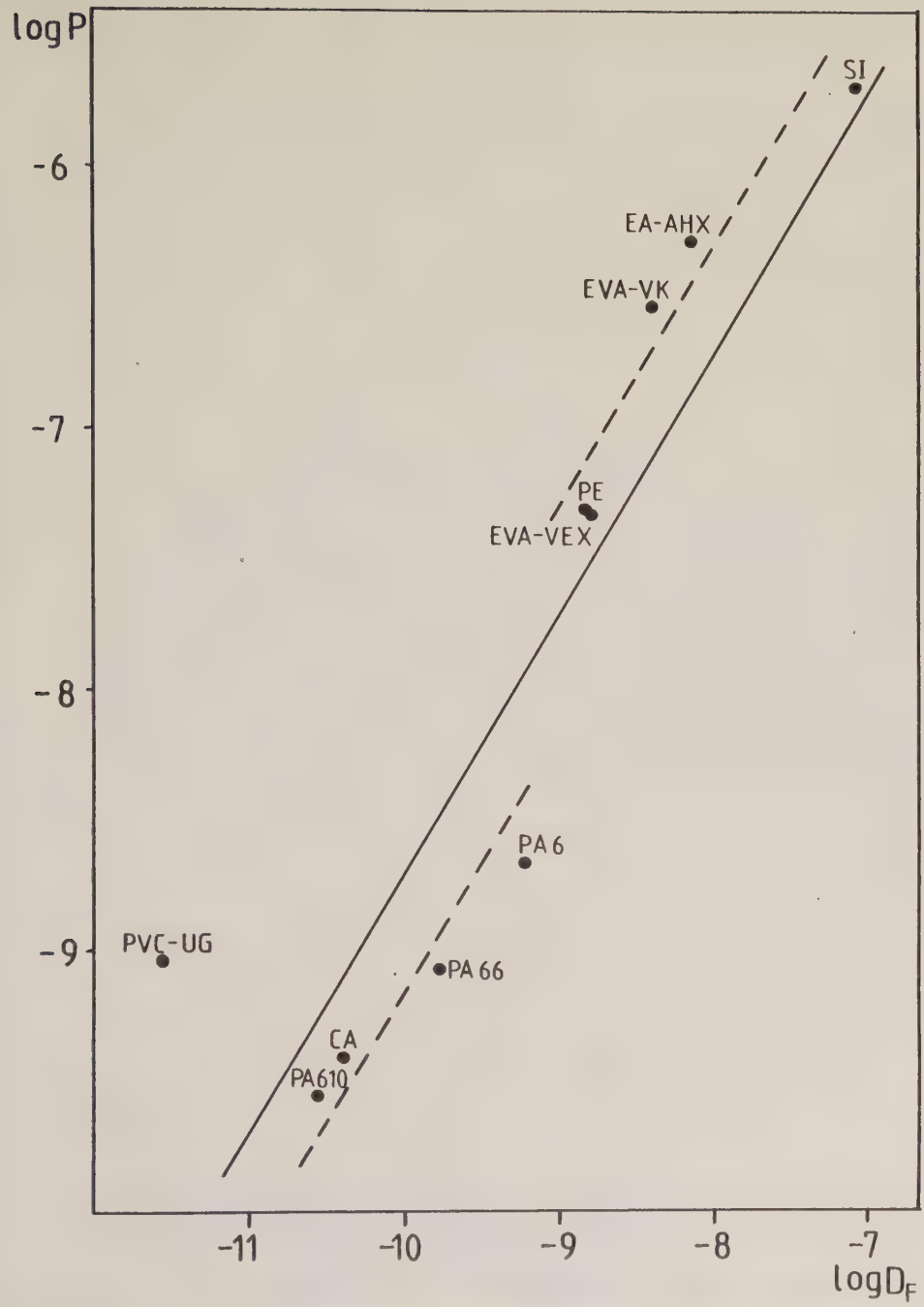


Abb. 18: Permeabilitätskonstanten (cm^2/s) in Abhängigkeit von effektiven Diffusionskoeffizienten D_F für Dimetinden

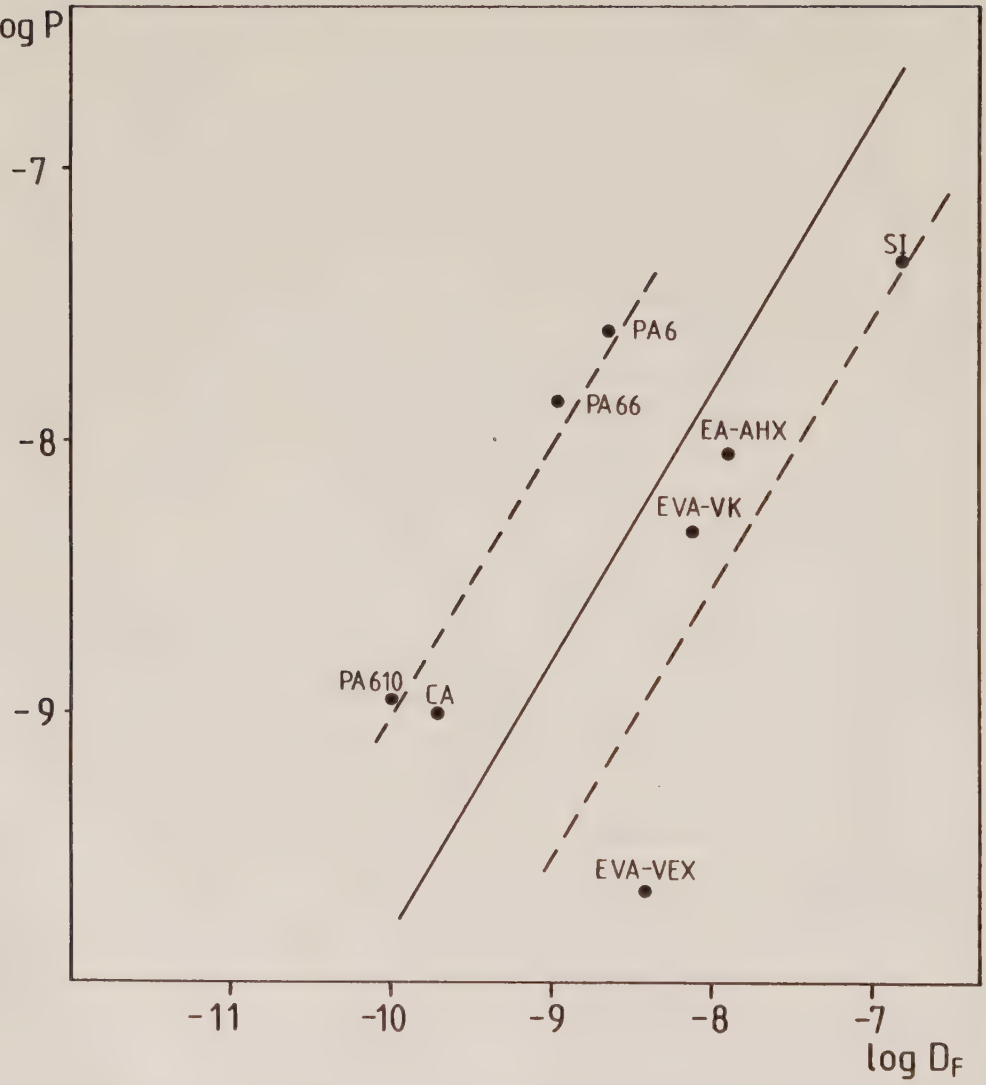


Abb. 19: Permeabilitätskonstanten (cm^2/s) in Abhängigkeit von effektiven Diffusionskoeffizienten D_F für Salicylamid

Sowohl für Dimetinden als auch für Salicylamid ergibt sich übereinstimmend eine der Theorie besser entsprechende Korrelation zwischen P - und D_F - Werten, wenn nur solche Folien betrachtet werden, die in Wasser quellen (PA, CA, PVC-UG), oder solche, die diese Eigenschaft nicht besitzen (vgl. Abb. 18 und 19, gestrichelte Linien). Dabei wirkt sich allerdings die Wasseraufnahme der Plaste auf die beiden Arzneistoffe unterschiedlich aus.

3.2.5 Diffusionskoeffizient und Molekülgröße

Eine Abhängigkeit der Permeabilitäten von den effektiven Diffusionskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe für die gleiche Membran entsprechend Gl. 30 ist aufgrund der zu verschiedenen Verteilungskoeffizienten (Tab. 20) ebenfalls nicht zu erwarten.
Von Interesse sind aber die Unterschiede zwischen den Diffusionskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe an sich. Die Ergebnisse zu den effektiven Diffusionskoeffizienten aus der Freigabe (3.2.2.3) bzw. der Anlaufphase der Membrandiffusion (3.2.1) für Dimetinden und Salicylamid weisen aus, daß zwischen der Größe eines Moleküls und seiner Diffusionsgeschwindigkeit in einem Polymer ein Zusammenhang besteht. Am Beispiel des Ethylen-Vinylacetat-Copolymers EVA-VK soll deshalb der Einfluß der Molekülgröße von Arzneistoffen auf deren Diffusionskoeffizienten in einer Kunststoffolie näher überprüft werden.
In Tab. 20 sind die D_F - und D_L - Werte für verschiedene Arzneistoffe aufgelistet. Beide Werte zeigen jeweils gute Übereinstimmung, insgesamt liegen sie im Bereich einer Zehnerpotenz.

Tab. 20: Effektive Diffusionskoeffizienten (D_F und D_L) und berechnete Verteilungskoeffizienten VK_{ber} verschiedener Arzneistoffe für EVA-VK

Arzneistoff	D_F 10^{12} x (cm^2/s)	D_L 10^{12} x (cm^2/s)	VK_{ber} *)
Dimetinden	3 780	3 083	78
Bupranolol	-	3 816	57
Salicylamid	7 520	7 231	0,6
Carbutamid	838	818	0,13
Chloramphenicol	2 550	1 908	0,19

*) berechnet nach $VK_{ber} = P/D_F$

Zur Untersuchung der Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Molekülgröße werden die aus der Freisetzung bestimmten D_F - Werte, nur im Fall von Bupranolol der D_L - Wert verwendet. Für Liothyronin kommt der aus Permeabilität und experimentellem Verteilungskoeffizienten berechnete D_V - Wert zum Einsatz (Tab. 12). Eine Auftragung der D_F - Werte gegen das Molekulargewicht zeigt Abb. 20. Daraus ist ersichtlich, daß mit Zunahme des Molekulargewichtes eine annähernd lineare Abnahme der Diffusionsgeschwindigkeiten im Polymer einhergeht.

Dieser Befund stimmt mit den Angaben von Baker und Lonsdale (3) überein, die zusammenfassend einen linearen Zusammenhang zwischen den Diffusionskoeffizienten unterschiedlicher chemischer Verbindungen und deren Molekulargewicht in synthetisierten Polymermembranen aufzeigen. Zu qualitativ ähnlichen Schlußfolgerungen kommen Lieb und Stein (63) für biologische Membranen.

In Abb. 21 wird als Molekülgrößenparameter das molekulare Volumen der Arzneistoffe (Tab. 5) eingesetzt. Bei dieser Verfahrensweise tritt die Linearität zwischen Diffusionskoeffizient und Molekülgröße etwas deutlicher hervor. Der Grund dafür dürfte darin liegen, daß das molekulare Volumen den Raumbedarf eines Moleküls besser zum Ausdruck bringt als das Molekulargewicht. Mit Hilfe dieser Beziehung sind Voraussagen zum Diffusionskoeffizienten anderer Moleküle möglich.

Die linearer Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Molekülgröße in Polymeren steht im Gegensatz zu der für

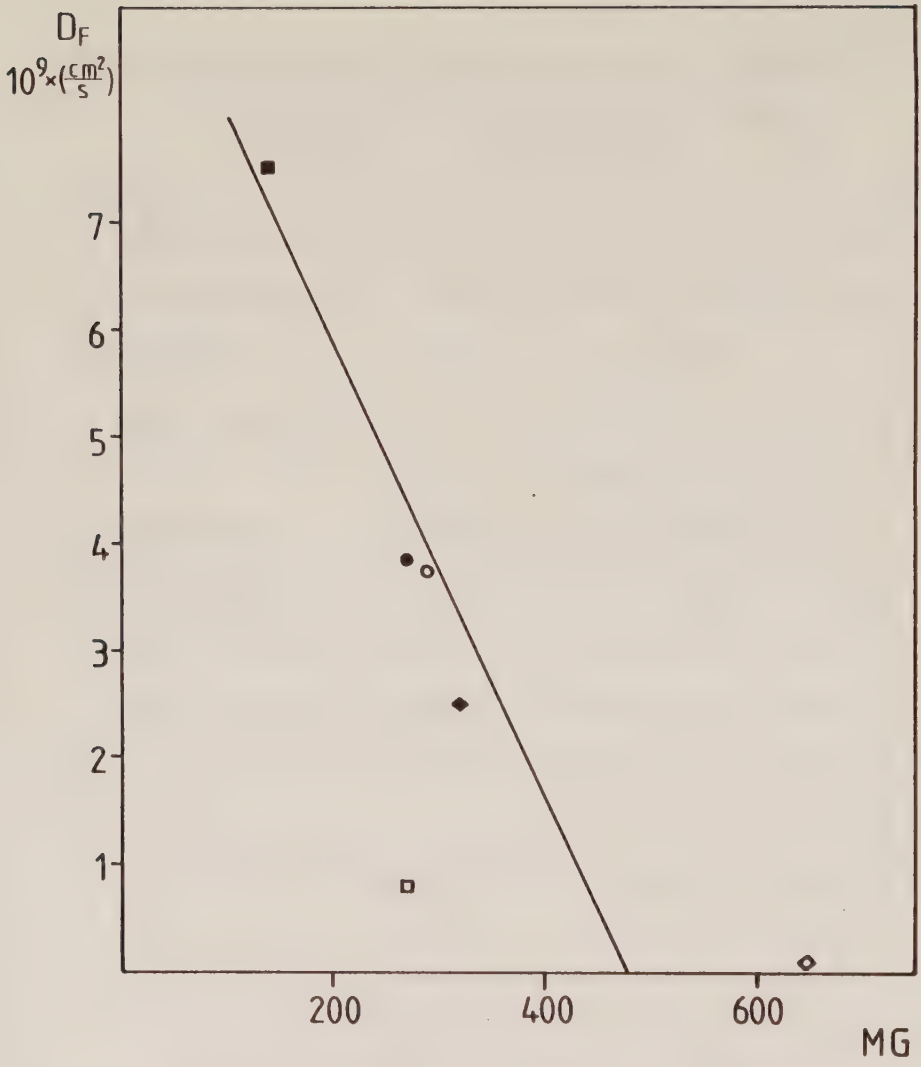


Abb. 20: Effektive Diffusionskoeffizienten D_F in Abhängigkeit vom Molekulargewicht

○ Dimetinden
◇ Liothyronin (D_V)
□ Carbutamid
● Bupranolol (D_L)
◆ Chloramphenicol
■ Salicylamid

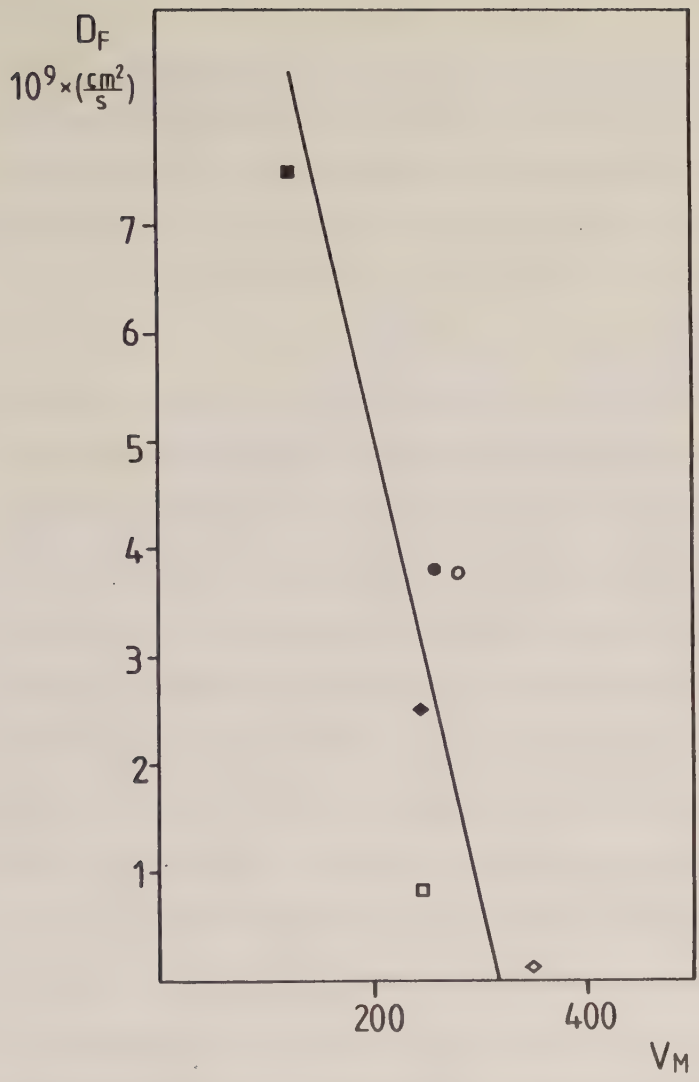


Abb. 21: Effektive Diffusionskoeffizienten D_F in Abhängigkeit vom molekularen Volumen

- ○ Dimetinden
- ◇ Liothyronin (D_V)
- □ Carbutamid
- ● Bupranolol (D_L)
- ◆ Chloramphenicol
- ■ Salicylamid

Flüssigkeiten gültigen Beziehung nach Thovert (118), derzufolge für die Diffusionskoeffizienten undissoziierter Verbindungen eine direkte Proportionalität mit der reziproken Wurzel aus dem Molekulargewicht besteht. Flynn et al. (32) geben für Flüssigkeiten eine Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten von der reziproken 3. Wurzel des molekularen Volumens eines diffundierenden Moleküls an.
Die Größe eines Penetranden stellt somit für die Diffusion in Polymeren einen bedeutenderen Faktor dar als für die Diffusion in einer Flüssigkeit. Mit zunehmender Molekülgröße wachsen die Unterschiede zwischen den Diffusionskoeffizienten in Flüssigkeiten und in Polymeren ständig an (3), weil die Diffusion in einem Polymer die gleichzeitige Bewegung von mehreren Kettensegmenten erforderlich macht. Die Wahrscheinlichkeit einer genügend großen kooperativen Bewegung nimmt mit größer werdendem Molekül stark ab (vgl. 3.4). Damit ließe sich auch erklären, daß die Unterschiede zwischen Dimetinden und Salicylamid, gefunden bei verschiedenen Plasten, nicht konstant sein müssen (vgl. Tab. 16).

3.3 Berechnete Verteilungskoeffizienten

Mit den aus der Freisetzung ermittelten effektiven Diffusionskoeffizienten D_F und den Permeabilitätskonstanten lassen sich für jede Membran die Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffes berechnen. Diese VK_{ber} - Werte sind in Tab. 21 für Dimetinden und Salicylamid den extrapolierten bzw. experimentellen Verteilungskoeffizienten gegenübergestellt.

Die berechneten Verteilungskoeffizienten nehmen praktisch bei allen Folien für beide Arzneistoffe jeweils kleinere Werte an, wobei die Abstufung der Folien untereinander i.a. erhalten bleiben.

Die Tatsache der größeren Verteilungskoeffizienten aus den Sorptionsversuchen auch für Salicylamid, das nicht in Wasser assoziiert, läßt auf spezifische Wechselwirkungen (Bindung, Assoziation) in der Polymerphase schließen.

Der Vergleich der Verteilungskoeffizienten macht deutlich, daß mit den VK_{ber} - Werten ebenfalls keine Korrelation mit den Permeabilitätskonstanten der untersuchten Folien bestehen kann, wie bereits für die VK_{ext} - Werte (Dimetinden) bzw. die VK' - Werte (Salicylamid) festgestellt wurde (vgl. 3.1.2): Die großen Unterschiede der Diffusionskoeffizienten von Folie zu Folie machen dies unmöglich.

In diesem Zusammenhang erscheint es aber interessant, ob die gefundene, annähernd lineare Abhängigkeit der Permeabilitätskonstanten von den experimentellen Verteilungskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe für die gleiche Membran bei Verwendung der berechneten Verteilungskoeffizienten VK_{ber} (Tab. 20) verbessert wird.

Eine entsprechende Auftragung nach Gl. 25 zeigt Abb. 22. Zum Vergleich sind auch die Punkte für die experimentellen Verteilungskoeffizienten eingezeichnet. Da der berechnete Verteilungskoeffizient für jeden der Arzneistoffe kleiner ist als der VK' - Wert, resultiert insgesamt keine deutlich bessere Beziehung zwischen Permeabilitätskonstanten und berechneten Verteilungskoeffizienten.

Tab. 21: Berechnete und extrapolierte bzw. experimentelle Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten für Dimetinden und Salicylamid

Temp. 37°C

	Dimetinden		Salicylamid	
Folie	VK_{ber} [1]	VK_{ext}	VK_{ber} [1]	VK'
PE	29	48	-	1,4
PP	-	12	-	1,45
PVC-UG	349	1,5	-	1,5
PVC-N	-	1,3	-	0,3
CA	9,5	11	5,1	32
PA 6	3,6	38	11	19
PA 66	5,0	42	13	19
PA 610	10	63	10,4	28
EVA-VEX	27	38	0,06	0,4
EVA-VK	78	164	0,60	2,0
EA-AHX	77	160	0,67	0,6
SI	25	100 [2]	0,29	2,2

1) berechnet nach $VK_{ber} = P/D_F$

2) extrapoliert anhand der Daten für Siliconöl

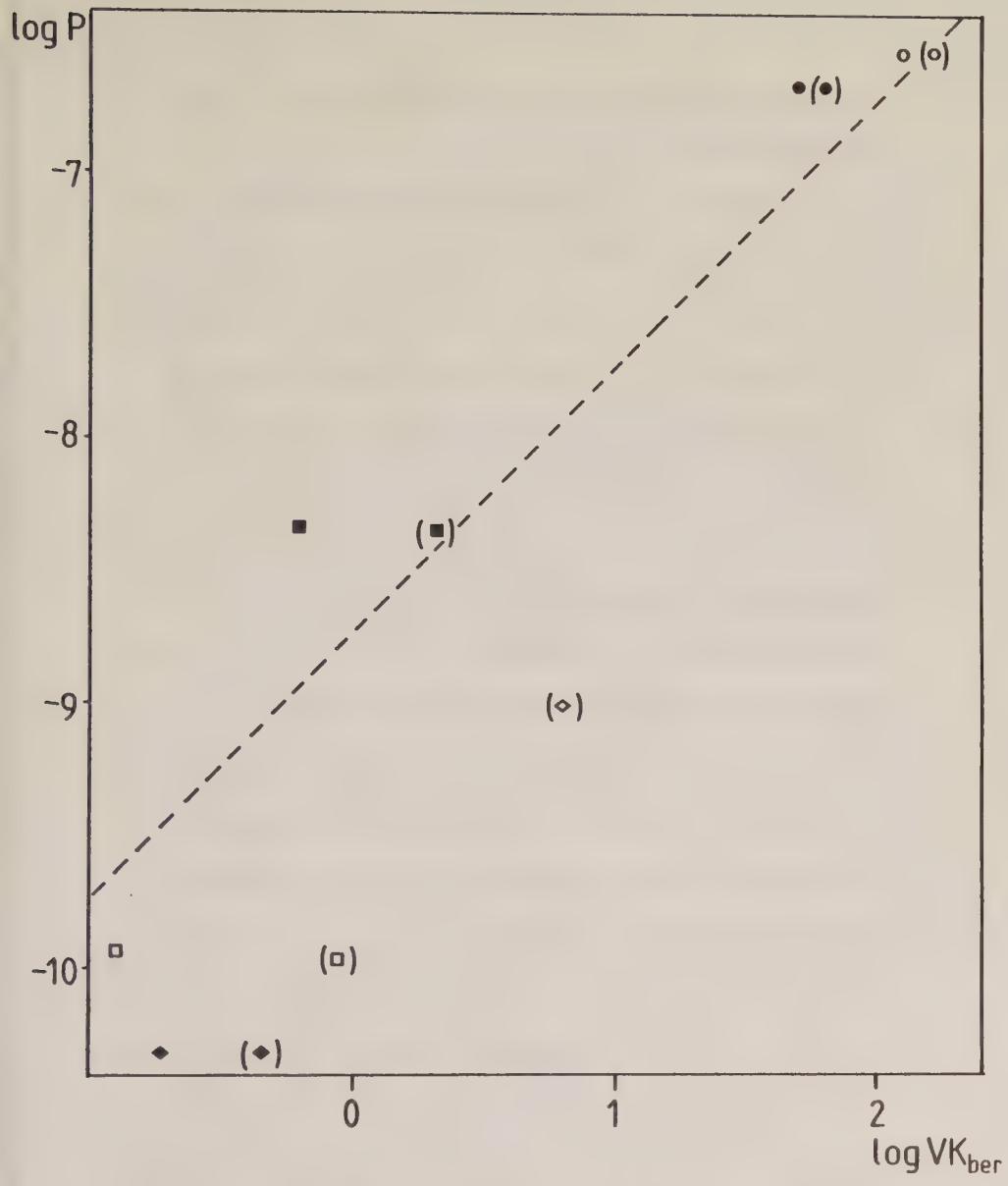


Abb. 22: Permeabilitätskonstanten P (cm^2/s) in Abhängigkeit von berechneten Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK_{ber} für EVA-VK (s. Tab. 20)

Punkte in Klammern beziehen sich auf VK' (s. Tab. 12)

○ Dimetinden	● Bupranolol
◇ Liothyronin	◆ Chloramphenicol
□ Carbutamid	■ Salicylamid

3.4 Schlußdiskussion zum Arzneistofftransport durch Kunststoffolien

Die Geschwindigkeit des Arzneistofftransportes durch eine lipophile Verteilungsmembran aus einem Reservoir konstanter Arzneistoffkonzentration wird sowohl von der Sättigungslöslichkeit des undissoziierten Arzneistoffes als auch von der Permeabilitätskonstanten der Membran für diesen Arzneistoff gesteuert. Die Permeabilitätskonstante stellt eine charakteristische Prozeßgröße dar, die sich multiplikativ aus dem Diffusionskoeffizienten des Permeanden in der Kunststoffolie und seinem wahren Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten zusammensetzt.

Wie zu erwarten war, findet man für die effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden und Salicylamid (Tab. 16) insgesamt kleinere Werte als in halbfesten Systemen oder gar in Flüssigkeiten. Frühere Untersuchungen haben gezeigt (117), daß die effektiven Diffusionskoeffizienten von ähnlich großen Arzneistoffen in unterschiedlichen Salbengrundlagen im Bereich von 10^{-7} bis 10^{-8} cm^2/s liegen; das entspricht den größten für Dimetinden bzw. Salicylamid gefundenen Diffusionskoeffizienten in den untersuchten Kunststoffen. Die Diffusionskoeffizienten in Wasser besitzen demgegenüber Werte zwischen 10^{-5} bis 10^{-6} cm^2/s (32).

Wie die Untersuchungen an unterschiedlichen Polymermaterialien zeigen, variieren die effektiven Diffusionskoeffizienten D_F der eingesetzten Arzneistoffe (Tab. 16) in einem Bereich von etwa 5 Zehnerpotenzen, die Variationsbreite bei den Verteilungskoeffizienten beträgt dagegen nur etwa 2 Zehnerpotenzen (Tab. 21).

Dieser Befund verdeutlicht, daß die effektiven Diffusionskoeffizienten in der Membran für die qualitative Abschätzung der Permeabilitäten unterschiedlicher Kunststoffe für einen gegebenen Arzneistoff besser geeignet sind als die Verteilungskoeffizienten. Der grundsätzliche Einfluß des Verteilungskoeffizienten auf die Permeabilität einer Polymerfolie für einen Permeanden wird daran deutlich, daß ein größerer Diffusionskoeffizient eines Arzneistoffes in einer Polymermembran gegenüber einem zweiten Arzneistoff nicht gleichbedeutend ist mit einer größeren Permeabilität für ersteren (48). So weisen z.B. die Polyamide für das schneller diffundierende Salicylamidmolekül niedrigere Permeabilitäten auf als für das langsamer diffundierende Dimetindenmolekül.

Das Verteilungsverhalten der Arzneistoffe steht im Zusammenhang mit dem Quellungsvermögen der Polymeren im Wasser, da durch das aufgenommene Wasser die Polarität der Kunststoffolie erhöht wird (vgl. 4.1.2). So sind die errechneten Verteilungskoeffizienten VK_{ber} des lipophilen Dimetindens (Tab. 21) für die hydrophilen Polyamide kleiner als für die nicht zur Wasseraufnahme befähigten Folien wie SI,PE und Copolymere. Gerade das umgekehrte Verhalten zeigen das im Vergleich zu Dimetinden viel weniger hydrophobe Salicylamid (Tab. 21) und das polare zwitterionische Liothyronin (Tab. 10).
Die Verteilungskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe für die gleiche Folie (EVA-VK) (Tab. 12) lassen erkennen, daß sich Arzneistoffe mit geringer Sättigungslöslichkeit (Dimetinden, Bupranolol) stärker in eine lipophile Membran verteilen als hydrophilere Verbindungen (Carbutamid, Chloram-

phenicol, Salicylamid) (vgl. dazu Tab. 5). Für die beiden zwitterionischen Substanzen Liothyronin und Phenylalanin gilt dies ebenfalls, allerdings lassen sie sich nicht zu einem direkten Vergleich mit undissoziierten Substanzen heranziehen (vgl. Liothyronin, Tab. 12).
Aus dem Vergleich der aus den Permeabilitäten und den effektiven Diffusionskoeffizienten D_F berechneten VK_{ber} - Werten mit den extrapolierten bzw. experimentellen Verteilungskoeffizienten (VK_{ext} bzw. VK') eines Arzneistoffes für verschiedene Folien (Tab. 21) geht hervor, daß VK_{ext} - und VK' - Werte als Richtgrößen für den wahren Verteilungskoeffizienten dienen können; ausgenommen sind solche Folien, bei denen starke Adsorptionserscheinungen des Arzneistoffes auftreten (vgl. SI). Wegen des starken Einflusses der Diffusionskoeffizienten erweist sich eine Vorhersage der Permeabilitäten strukturell unterschiedlicher Membranen aus den experimentellen Verteilungskoeffizienten jedoch als nicht möglich.
Für einen gegebenen Arzneistoff hängt somit die Auswahl einer Membran mit geeigneten Transporteigenschaften zur Herstellung einer Arzneiform zunächst von den zu erwartenden Diffusionskoeffizienten ab. Die Kenntnis der verschiedenen Faktoren, die die Diffusionsgeschwindigkeit eines Penetranden in Polymeren beeinflussen können, ist dabei von Vorteil.

Alle Theorien, welche die Diffusionsgeschwindigkeit mit dem Aggregatzustand des Diffusionsmediums in Beziehung setzen, gehen davon aus, daß ein bestimmter Raum nicht gleichzeitig von zwei Molekülen besetzt sein kann. Die Diffusion eines

Moleküls muß deshalb in jedem Fall durch Hohlräume (freies Volumen) des betrachteten Mediums hindurch vor sich gehen. Die Bedeutung der Hohlraumbildung läßt sich am besten am Beispiel der Diffusion in Flüssigkeiten erläutern.
Ein gelöstes Molekül A befinde sich zunächst in einem Käfig bestehend aus Lösungsmittelmolekülen. Gibt es in der Nachbarschaft einen Hohlraum genügender Größe, so kann Molekül A diese Leerstelle direkt besetzen, wenn es über ausreichende thermische Energie verfügt, oder es erreicht die neue Gleichgewichtslage unter gleichzeitiger Bewegung einiger anderer Moleküle (30). Die zur Bildung eines Hohlraumes von der Größe eines Moleküls notwendige Energie ist beträchtlich und entspricht der Verdampfungsenergie eines Lösungsmittelmoleküls (38). Der Platzwechsel aus seiner ursprünglichen in die neue Gleichgewichtslage wird bildlich mit einem Sprung über eine gewisse Entfernung verglichen. Macht ein Molekül durchschnittlich Φ Sprünge pro Zeiteinheit mit einer Entfernung δ, dann ergibt sich für den Diffusionskoeffizienten (110):

$$D = \frac{1}{6} \Phi \delta^2 \qquad \text{(Gl. 31)}$$

Dabei nimmt man an, daß die großen Unterschiede im Diffusionskoeffizienten eines Moleküls in verschiedenen Systemen hauptsächlich der Sprungfrequenz Φ zugeschrieben werden müssen.
Da die Energiebarriere, die ein Molekül für einen Sprung überwinden muß, klein ist im Vergleich zur Hohlraumbildungsenergie und ein Molekül ca. 10^{12} - 10^{13} Vibrationen pro Se-

kunde um seine Gleichgewichtslage ausführt (62), läßt sich daraus schließen, daß ein gelöstes Molekül A jeden neugebildeten Hohlraum, zu dem es Zugang hat, besetzen wird. Die Häufigkeit für einen Sprung des gelösten Moleküls A ist damit proportional der Frequenz, mit der die Bildung eines genügend großen Hohlraums in der Nachbarschaft des Moleküls A abläuft. Sind die individuellen Hohlräume zu klein (Molekül A > Lösungsmittelmolekül), müssen sich mehrere Lösungsmittelmoleküle gleichzeitig aus ihrer Gleichgewichtslage entfernen, damit ein Leerraum passender Größe entstehen kann. Diese Kooperation von freiem Volumen ist besonders wichtig zum Verständnis der Diffusionserscheinungen in Polymermaterialien.

Der Stofftransport durch eine kontinuierliche Polymerphase verläuft analog dem in Flüssigkeiten. In diesem Falle erfolgt die Bildung von Hohlräumen durch zufällige Schwingungen von Polymereinheiten (16). Während für kleine Moleküle nur die Bewegung einer Grundeinheit ausreicht, erfordern größere Moleküle für ihre Diffusion kooperative Bewegungen mehrerer Grundeinheiten oder gar einiger Kettensegmente, die aus vielen Grundbausteinen des Polymers bestehen. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Kettensegment eine neue Gleichgewichtslage einnimmt, ist analog zu den Flüssigkeiten abhängig vom freien Volumen der Polymermatrix.

Für die Häufigkeit, mit der ein Diffusionsschritt in einem Polymermaterial auftritt, lassen sich zusammenfassend folgende grundsätzlichen Aspekte nennen:

a) Flexibilität der Polymerkette an sich und Wechselwirkungen mit benachbarten Ketten, die die Leichtigkeit der Hohlraumbildung bedingen,

b) Packungsdichte, die die Zahl und Größenverteilung von existierenden Hohlräumen bestimmt und direkt mit dem freien Volumen in Beziehung steht,

c) Größe und Gestalt des diffundierenden Moleküls.

Betrachtet man einen gegebenen Arzneistoff, so wird dessen Beweglichkeit von den Polymereigenschaften a) und b) geprägt. Für die Auswahl von Kunststoffen, in denen hohe oder niedrige Diffusionskoeffizienten zu erwarten sind, spielen die folgenden Parameter eine besondere Rolle.

Das Ausmaß des freien Volumens spiegelt sich in vielen Eigenschaften des Diffusionsmediums wider, z.B. in der Glasumwandlungstemperatur T_G. Unter der Glasumwandlungstemperatur versteht man das Temperaturintervall, in dem ein amorphes oder teilamorphes Polymer bei Abkühlung starke zwischenmolekulare Kräfte ausbildet, ohne daß es dabei zu einer geometrischen Ordnung kommt. Charakteristisch für den glasartigen Zustand, in dem sich das Polymer bei einer Temperatur kleiner T_G befindet, ist das Fehlen der Segmentbeweglichkeit (mikrobrown'sche Bewegung). Unterhalb der Glasumwandlungstemperatur, welche in der Regel 40-70% der Polymererweichungstemperatur beträgt (27, 95), nimmt das freie Volumen ca. 1/40 des Gesamtvolumens von "Gläsern" ein (27, 30). Im Gegensatz zum freien Volumen ist die Glasumwandlungstemperatur experimentell relativ leicht zugänglich (27, 47). Einen sinnvollen Ansatzpunkt zur Abschätzung des freien Volumens einer

Polymermembran stellt die Spanne zwischen Versuchstemperatur und Glasübergangstemperatur T_G dar (106a).
Zusätzlich zu den schon genannten Eigenschaften können weitere systemspezifische Faktoren wie Comonomergehalt, Kristallinität, Zusatz an Füllstoffen und Weichmachern den Diffusionsprozeß beeinflussen. Damit wird einsichtig, daß Diffusionskoeffizienten je nach Plast sehr unterschiedliche Werte annehmen können, wie die mehr als tausendfache Änderung der effektiven Diffusionskoeffizienten der Arzneistoffe in Kunststoffolien unterschiedlicher Struktur zeigen (Tab. 16).
Der Einfluß des Polymeraufbaues auf den Diffusionskoeffizienten soll nun vor dem Hintergrund der Theorie des freien Volumens und deren Bezug zur Glasumwandlungstemperatur T_G an Hand der Freisetzungergebnisse diskutiert werden.
Die modifizierende Wirkung eines Comonomers auf die Diffusion kommt am Beispiel von Polyethylen und seinen Copolymerisaten deutlich zum Ausdruck (Tab. 16). Die für den effektiven Diffusionskoeffizienten für Dimetinden und Salicylamid gefundenen Reihenfolge PE ≈ EVA-VEX < EVA-VK < EA-AHX geht einher mit einer Zunahme des Comonomergehaltes, ungeachtet der chemischen Struktur des Comonomers (Tab. 1). Der zufällige Einbau von Copolymereinheiten in die Kette des Homopolymers PE behindert die Annäherung und Kohäsion zwischen benachbarten gleichartigen Kettensegmenten. Die Folge davon ist neben einer Abnahme der Kristallinität (s. dort) eine Vergrößerung des freien Volumens bzw. eine Erniedrigung der Glasübergangstemperatur. Dabei setzt sich das freie Volumen

von statistischen Copolymeren und Blockcopolymeren in etwa additiv aus den freien Volumenanteilen der reinen Polymeren zusammen (125). Im Gegensatz dazu kann bei Pfropfcopolymeren in Abhängigkeit von Art und Länge der aufgepfropften Seitenketten eine Zu- oder Abnahme der Diffusionskoeffizienten auftreten (98).

Definitionsgemäß (27, 46, 102, 115) besitzen Thermoplaste keine chemischen Verknüpfungen zwischen den einzelnen Makromolekülen. Kristallinität und mechanische Orientierung führen jedoch in solchen Polymeren zu verstärkter Haftung zwischen den Kettenabschnitten. Kristallite stellen Bezirke höherer molekularer Ordnung und Packungsdichte dar und fungieren gewissermaßen als Riesenvernetzer, die die lokale Segmentbeweglichkeit in benachbarten, nichtkristallinen Gebieten einschränken. Da sie für ein diffundierendes Molekül ein undurchdringliches Hindernis bilden, wird die Volumenfraktion der amorphen, penetrierbaren Phase verkleinert und der Diffusionsweg länger (Tortuosität). Alle genannten Auswirkungen führen mit zunehmender Kristallinität zu einer Verlangsamung der Diffusionsgeschwindigkeit (4, 98).

Der Kristallinitätsgrad bei Polyethylen und seinen Copolymeren (Tab. 1) trägt mit Sicherheit zur Manifestation unterschiedlicher Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid bei (Tab. 16). Die Kristallinität der Kunststoffe nimmt in der Reihenfolge PE > EVA-VEX > EVA-VK > EA-AHX ab, die Diffusionskoeffizienten nehmen in gleicher Reihenfolge dagegen zu.

Am Beispiel dieser Polymerfolien wird deutlich, daß die Änderung einer Eigenschaft eines Polymers nicht möglich ist, ohne weitere Eigenschaften zu berühren: Copolymerisation bewirkt sowohl eine Verringerung der Kristallinität als auch eine Erhöhung des freien Volumens. Eine Aussage über den anteiligen Einfluß der beiden Parameter auf die Diffusionskoeffizienten ist kaum zu erwarten.

Die Anwesenheit von Kristalliten kann sich auch in der Art auswirken, daß interkristalline Passagen für ein diffundierendes Molekül zu eng sind. Dadurch kommt es zu einer weiteren Verkleinerung der für die Diffusion zugänglichen Polymerphase, wenn das molekulare Volumen des penetrierenden Moleküls zunimmt. Dieses Phänomen wird beim Einsatz teilkristalliner Polymerer als Molekularsiebe ausgenutzt (83). Der gleiche Aspekt ist auch bei den in den vorliegenden Untersuchungen verwendeten teilkristallinen Folien im Zusammenhang mit dem jeweils höheren Diffusionskoeffizienten von Salicylamid gegenüber Dimetinden zu diskutieren (vgl. Tab. 16). Der Beitrag dieses Effektes ist aufgrund des relativ geringen Unterschiedes im molekularen Volumen der beiden Arzneistoffe (Verhältnis 1:2,3; Tab. 5) bei den wenig kristallinen Kunststoffen (z.B. PE und Copolymere, PVC) vernachlässigbar, bei Polypropylen und Polyamiden schlägt er stärker zu Buche (Tab. 16).

Neben der Teilkristallinität muß für die untersuchte PP - Folie der Einfluß der Reckung (111, 124) auf die Arzneistoffdiffusion in Betracht gezogen werden. Die durch Kaltziehen hervorgerufene plastische Deformation führt zu einer Aus-

richtung der Polymerfäden in der amorphen Phase. Die dadurch begünstigte, dichtere Packung vermindert die Kettenflexibilität, wodurch die Diffusion des Arzneistoffmoleküls behindert wird. Dies könnte zur kleinen Diffusionsgeschwindigkeit in Polypropylen beitragen.

Ein anderer Faktor, welcher das einfache Diffusionsmodell für viele Polymere kompliziert, ist der Wassergehalt. Kleine Wassermengen können als Weichmacher fungieren, die durch Reduktion der Wechselwirkungen zwischen Polymerketten zu einer erleichterten Segmentbeweglichkeit und damit zu einer beschleunigten Diffusion durch die Polymermatrix führen (5, 110). Bei sehr hohem Gehalt in der Polymermembran kann das Wasser sogar zum bevorzugten bzw. alleinigen Diffusionsmedium werden (Obergang zu Hydrogelmembranen) (57, 129). Die Wasseraufnahmefähigkeit von Polyamid-, Cellulosetriacetat- und PVC-UG - Folien (vgl. 4.1.2) muß deshalb als Einflußgröße bezüglich der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in diesen Kunststoffen angesehen werden. So zeigt sich z.B. bei den Polyamiden eine Zunahme der Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid mit steigender Wasseraufnahmefähigkeit.

Zuschlagstoffe in Form kleiner Feststoffpartikel, wie sie in Thermoplasten und Elastomeren als Füllstoffe zur Modifizierung der verschiedensten Eigenschaften benutzt werden (4), führen zu einer Erniedrigung des Diffusionskoeffizienten. Sie vermindern die Volumenfraktion der kontinuierlichen Polymerphase, in der die Diffusion abläuft, und bewirken gleichzeitig eine Verlängerung des Diffusionsweges (32).

Feindisperse Füllstoffe besitzen darüber hinaus eine Vernetzungsaktivität (30). Wie gezeigt werden konnte, nehmen die Diffusionskoeffizienten mit dem Vernetzungsgrad ab (97, 110), wobei dieser Effekt bei größeren Molekülen ausgeprägter hervortritt. Durch den Zusammenhalt der Kettensegmente an den Verknüpfungspunkten wird die lokale Segmentbeweglichkeit verringert und die Hohlraumbildung erschwert.

Dispergierte Additive mit großer Oberfläche (z.B. kolloidale Kieselsäure in Silicongummi) können zur Adsorption von Arzneistoffmolekülen führen, die sich vornehmlich auf den Transport im nicht stationären Zustand auswirkt (31, 85); die Freisetzung aus einer Polymermatrix sollte dadurch nur wenig beeinflußt werden, wenn man davon ausgehen kann, daß die Bindungsstellen alle belegt sind (vgl. 3.2.3). Ein solcher Füllmitteleffekt läßt sich für das Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisat EVA-VEX vermuten, welches für Dimetinden annähernd denselben effektiven Diffusionskoeffizienten aufweist wie Polyethylen (Tab. 16). Die für das Copolymerisat zu erwartende Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit könnte durch mögliche Auswirkungen des Zuschlagstoffes (1.1) zumindest teilweise kompensiert werden.

Durch Weichmachung läßt sich eine Beschleunigung der Diffusion eines Permeanden in einem Kunststoff erzielen. Die Weichmachermoleküle lagern sich zwischen die Kettensegmente ein und vermindern so die Wechselwirkungsmöglichkeiten der Polymerketten untereinander (27, 30, 91). Die daraus resultierende erhöhte Segmentbeweglichkeit ist gekoppelt mit

einer Vergrößerung des freien Volumens und einer Senkung der Glasübergangstemperatur T_G.

Weichmachende Effekte können sowohl durch Beifügung geeigneter, in der Regel niedermolekularer Substanzen zum Polymermaterial (äußere Weichmachung) als auch durch Copolymerisation (innere Weichmachung) erreicht werden (27).

Je nach Kunststoff lassen sich einzelne oder mehrere der genannten Einflußgrößen zur Steuerung der effektiven Diffusionsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes heranziehen.

Eine zusammenfassende Bestandsaufnahme der bisherigen Untersuchungen an Kunststoffolien unterschiedlicher Klassen zu Permeabilitätskonstanten, effektiven Diffusionskoeffizienten und experimentellen Verteilungskoeffizienten der beiden Arzneistoffe Dimetinden und Salicylamid ergibt:

Permeabilität: für beide Arzneistoffe gleiche qualitative Rangfolge strukturell verwandter Folien

effektiver Diffusionskoeffizient:

für beide Arzneistoffe gleiche qualitative Rangfolge aller untersuchter Folientypen;
für beide Arzneistoffe zeichnet sich lineare Abhängigkeit zur Permeabilität bei ähnlich strukturierten Folien ab;
er spiegelt in erster Linie die Polymereigenschaften wider (freies Volumen).

Verteilungskoeffizient:

Rangfolge aller Folien für beide Arzneistoffe verschieden, i.a. auch für verwandte Folien variierend;

keine einfach überschaubare Abhängigkeit der Permeabilitäten von den Verteilungskoeffizienten eines Arzneistoffes für verschiedene Folien;
bei Betrachtung einer Membran Abschätzung der Permeabilitäten unterschiedlicher Arzneistoffe aus deren Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten möglich;
der Verteilungskoeffizient wird vor allem von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe und ihrer Wechselwirkungen mit den Polymeren geprägt.

Folgerung: allgemeine Voraussagen zur Arzneistoffpermeabilität verschiedener Folien über die effektiven Diffusionskoeffizienten.

4. Beziehung zwischen Diffusionskoeffizient bzw. Verteilungskoeffizient und Membranparametern

Polymereigenschaften, die sich mit dem effektiven Diffusionskoeffizienten eines Arzneistoffes in entsprechenden Membranen korrelieren lassen, können nützlich sein bei der Vorhersage des Arzneistofftransportes durch Polymerfolien. Für die Praxis sind solche Membraneigenschaften interessant, deren Bestimmung in kurzer Zeit durchgeführt werden kann oder die über die Literatur leicht zugänglich sind. Die folgenden Untersuchungen der Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten, der Dielektrizitätskonstanten, der Wasserdampfdurchlässigkeit, der Glasumwandlungstemperatur und der Dichte dienen der Auffindung solcher Beziehungen.

4.1 Membranparameter

4.1.1 Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten

In Tab. 22 sind die prozentualen Gewichtszunahmen der einzelnen Folien in verschiedenen Flüssigkeiten, die nach den Dielektrizitätskonstanten geordnet sind (vgl. Tab. 23), zusammengefaßt. Die Kunststoffe lassen sich im wesentlichen in zwei Gruppen einteilen:

a) solche, die Wasser und Flüssigkeiten mit einem DK - Wert > 8 aufnehmen; dazu gehören: CA, PA 6, PA 66, PA 610. Dabei fällt besonders das hohe Quellungsvermögen von Celluloseacetat in Triacetin auf (200%ige Gewichtszunahme).

b) solche, die flüssiges Paraffin bzw. Flüssigkeiten mit DK - Werten < 4 aufzunehmen in der Lage sind: SI, PE, EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX, PP.

Die PVC - Folien beziehen dabei eine Sonderstellung. Sie nehmen im untersuchten Zeitraum keine der Flüssigkeiten auf mit Ausnahme von PVC-UG im Fall von Wasser. Dies dürfte auf die extrem kleinen Diffusionskoeffizienten in diesen Folien zurückzuführen sein (Tab. 16). Die Ausnahme für Wasser bei PVC-UG ist möglicherweise eine Folge der inkorporierten Zuschläge (vor allem Montanwachs).

Erstaunlich an Tab. 22 ist die Tatsache, daß so lipophile Flüssigkeiten wie Octanol und Glycerintriacetat von den gleichen Kunststoffen aufgenommen werden, die auch in Wasser quellen; beide besitzen aber eine sehr geringe Mischbarkeit mit Wasser (13, 45).

Bei Polyethylenglykol 400 und Polypropylenglykol 400 führt nur PEG 400 einzig bei Cellulosetriacetatfolie zur Quellung.

Wegen des relativ hohen Molekulargewichtes im Vergleich zu den anderen hydrophilen Flüssigkeiten könnte für beide mit einer Behinderung des Eindringens in die Polymermembran gerechnet werden.

Auch Glycerin verhält sich abweichend, da es von keinem der Kunststoffe aufgenommen wird. Die beobachtete Quellung der Polyamide und von Celluloseacetat in Glycerin 85% ist offensichtlich auf dessen Wassergehalt zurückzuführen.

Von den lipophilen Flüssigkeiten wird Rizinusöl von keiner Folie aufgenommen, Siliconöl vor allem von der Siliconmembran. Die restlichen lipophilen Flüssigkeiten führen dagegen bei allen Kunststoffolien der Gruppe b zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Quellung (Gewichtszunahme bis zu 10% und mehr).

Das Quellungsvermögen eines Kunststoffes in einer Flüssigkeit wird von den Dielektrizitätskonstanten beider Partner beeinflußt. Aus Tab. 23 mit den gemessenen DK - Werten der Membranen (vgl. 4.1.2) geht hervor, daß diese für Gruppe a zwischen 3,7 und 4,8, für Gruppe b zwischen 1,9 und 2,9 liegen (PVC-UG und -N: zwischen 3,0 und 3,5).

Die Polymeren der Gruppe a nehmen nur Flüssigkeiten mit DK - Werten von mindestens 8, die der Gruppe b nur solche mit DK - Werten kleiner 4 auf. Liegen die Dielektrizitätskonstanten der untersuchten Flüssigkeiten zwischen etwa 4 und 8 treten weder für die Polymeren der Gruppe a noch der Gruppe b Quellungserscheinungen auf.

Die gefundenen Zusammenhänge haben zwar nur einen qualitativ orientierenden Charakter, sie bringen jedoch die Bedeutung

Tab. 22: Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten durch verschiedene Kunststoffe in % (G/G)

Raumtemperatur, bei dest. Wasser: 37°C; Messung bis zur Gleichgewichtseinstellung bzw. max. 19 Tage

Flüssigkeit*)	CA	PA 6	PA 66	PA 610	PVC-UG	PVC-N	PP	PE	EVA-VEX	EVA-VK	EA-AHX	SI
dest. Wasser	6	7,3	6,5	2,3	5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
Glycerin 85%	0,6	7,4	7,6	1,8	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
Glycerin	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	-	-	-	-	-	-	-
Ethylenglykol	14	9,7	13,2	6,1	0,4	0,7	1,0	0,6	0,6	0,8	0,6	0,9
PEG 400	6,8	0,7	<0,4	0,5	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,6
n-Octanol	0,6	1,1	1,7	5,5	<0,3	<0,3	1,2	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Triacetin	200	1,4	1,2	1,4	0,7	0,6	<0,5	<0,5	<0,5	0,5	0,6	1,3
PPG 400	<0,5	<0,5	0,7	0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	0,7
Rizinusöl	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
Gem. aus Ethylenglykol-Caprin-, Caprylsre.-estern	0,7	0,8	1,1	1,3	0,4	0,3	5,4	1,7	2,6	8,8	10,3	15,2
Ölsre.-oleylester	<0,3	<0,3	0,3	0,6	<0,3	0,3	4,4	2,8	3,6	9,2	11,8	1,9
Siliconöl	0,4	<0,3	<0,3	0,7	<0,3	0,3	0,8	1,2	0,5	<0,3	<0,3	25,2
dünnfl. Paraffin	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	8,3	5,0	5,6	9,3	16,2	9,9

*) s. dazu Hilfsstofftabelle am Ende von Teil C

Tab. 23: Beziehung zwischen Dielektrizitätskonstanten von Kunststoffolien und aufgenommenen Flüssigkeiten, vereinfachte Darstellung

	Polymer	DK (20°C/50%r.F.)		Flüssigkeit	DK[1] (30°C)	
				dest. Wasser	78,5	(25°C)
Gruppe a	CA	4,76	Quellung	Glycerin 85%	49,2	
	PA 6	4,19		Ethylenglykol	40	
	PA 66	4,13		PEG 400	12,9	
	PA 610	3,74		n-Octanol	9,3	
				Triacetin	8,3[2]	(25°C)
	PVC-UG	3,49	quillt in keiner Flüssigkeit; wird von keinem Polymer aufgenommen	PPG 400	8	
	PVC-N	3,04		Rizinusöl	4,5	
Gruppe b	PP	2,46	Quellung	Gem. aus Ethylenglykol-Caprin- u. Caprylsre.-estern	3,79	
	PE	1,92		Ölsre.-oleylester	2,89	
	EVA-VEX	2,26		Siliconöl	2,75	
	EVA-VK	2,58		dünnflüssiges Paraffin	2,5	
	EA-AHX	2,93				
	SI	2,62				

1) Literaturwerte (72)

2) Herstellerangabe

der Dielektrizitätskonstanten für die Löslichkeit eines niedermolekularen Stoffes in einem hochmolekularen zum Ausdruck.

4.1.2 Dielektrizitätskonstante

Tab. 24 enthält die unter verschiedenen Bedingungen ermittelten DK - Werte*) der Kunststoffolien. Randfeldeffekte bei der Bestimmung ließen sich durch ein modifiziertes Meßverfahren weitgehend ausschalten (s. Teil C). Die DK - Werte stellen Mittelwerte von zwei bis drei Folienproben dar. Die für Normalbedingungen (20°C/50% r.F.) bestimmten Werte liegen zwischen 4,76 (CA) und 1,92 (PE). Eine Temperaturerhöhung auf 37°C (gleicher Wassergehalt der Dampfphase) führt in der Regel zu einer Verkleinerung der Dielektrizitätskonstanten (um ca. 10%).
Unterschiedliches Verhalten der einzelnen Folientypen tritt auf, wenn die Folien vor der Messung in destilliertem Wasser (37°C) bis zur Einstellung des Quellungsgleichgewichtes aufbewahrt werden. In Abhängigkeit von der Wasseraufnahmefähig-

---

*) Die Dielektrizitätskonstante bzw. genauer die relative Dielektrizitätskonstante DK oder ϵ stellt eine dimensionslose Größe dar und wird als Kapazitätsverhältnis eines Kondensators mit und ohne Dielektrikum definiert (6, 60, 79, 90):

$$\epsilon = \frac{C}{C_o} \qquad \text{(Gl. 32)}$$

C_o = Kapazität des Kondensators mit Vakuum als Dielektrikum

C = Kapazität des Kondensators mit Probe als Dielektrikum

Tab. 24: Dielektrizitätskonstanten verschiedener Kunststoffolien

Folie	DK		
	20°C/50%r.F.	37°C/20%r.F.	37°C/gequollen in Wasser
CA[3]	4,76	4,12	6,75
PA 6[3]	4,19	4,02	> 7,05[1]
PA 66[3]	4,13	4,0	> 5,76[1]
PA 610[3]	3,74	3,78	> 4,6[1]
PVC-UG[2]	3,49	3,19	4,97
PVC-N[3]	3,04	3,05	3,06
PP[3]	2,46	2,37	2,34
PE[2]	1,92	1,87	1,84
EVA-VEX[3]	2,26	2,17	2,15
EVA-VK[3]	2,58	2,57	2,52
EA-AHX[2]	2,93	2,84	2,77
SI[2]	2,62	2,42	2,31

1) Die genauen DK-Werte der wasserhaltigen Polyamide konnten wegen Oberschreitung des Kapazitätsbereiches des Meßgerätes nicht ermittelt werden.

2) DK-Wert = Mittelwert aus zwei Folienproben

3) DK-Wert = Mittelwert aus drei Folienproben

keit ergeben sich zwei prinzipielle Tendenzen. Für Polyamide, PVC-UG und Cellulosetriacetat resultieren im gequollenen Zustand deutlich erhöhte DK - Werte (7), weil durch das aufgenommene Wasser die Polymermaterialien polarer werden.

Für die übrigen Kunststoffe ergeben sich i.a. nur geringfügige Verschiebungen nach kleineren DK - Werten (< 0,5%) im Vergleich zu den bei 37°C/20% r.F. durchgeführten Messungen.

4.1.3 Wasserdampfdurchlässigkeit

Die Permeation von Gasen und Dämpfen durch Polymere (120) wird durch zwei physikalische Parameter, nämlich die Löslichkeit und den Diffusionskoeffizienten innerhalb des Polymers bestimmt. Die Gaslöslichkeit L in Kunststoffen folgt i.a. dem Henry'schen Gesetz:

$$L = S \cdot p \qquad \text{(Gl. 33)}$$

worin S der Löslichkeitskoeffizient und p der äußere Partialdruck des Gases ist. In Kombination mit dem 1. Fick'schen Gesetz ergibt sich für die Gasmenge Q, welche durch eine Membran mit der Fläche F und der Dicke d in einer Zeit t diffundiert (Voraussetzung: stationärer Zustand; konstanter Druckgradient, konzentrationsunabhängiger Diffusionskoeffizient) unter Zugrundelegung einer Reaktion nullter Ordnung:

$$Q = \frac{D \cdot L \cdot F}{d} \left(p_1 - p_2\right) \cdot t \qquad \text{(Gl. 34)}$$

p_1/p_2 = Partialdruck auf der Seite der höheren bzw. niedrigeren Konzentration, $p_2 \sim 0$

Das Produkt aus Diffusionskoeffizient D und Löslichkeitskoeffizient L wird als Permeabilitätskoeffizient bezeichnet und stellt somit die unter Einheitsbedingungen penetrierende Gasmenge dar.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit WDD ist gekennzeichnet durch die Menge Wasserdampf in g, die in 24 Stunden unter festgelegten Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeitsgefälle) durch 1 m^2 Probenfläche hindurchtritt (DIN 53 122). Sie stellt eine dem Permeabilitätskoeffizienten proportionale Größe dar. Ihre Bestimmung (56) basiert bei den vorliegenden Untersuchungen*) auf einem hygrometrischen Prinzip (78). Die zu prüfende Folie bildet die Trennwand zwischen zwei abgeschlossenen Räumen, von denen einer eine gesättigte Atmosphäre, der andere eine trockene Atmosphäre (= Sink) enthält. Es wird die Zeit gemessen, die notwendig ist, um im Raum trockener Atmosphäre die relative Feuchte um einen bestimmten Betrag zu erhöhen.

In Tab. 25 sind die Meßwerte der Wasserdampfdurchlässigkeiten der untersuchten Folien zusammengefaßt. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, sind die Wasserdampfdurchlässigkeiten auf eine einheitliche Folien-

---

*) Für die Durchführung der Untersuchungen bedanke ich mich bei Herrn Dr. G.H. Lyssy, beratender Ingenieur SIA, Zollikon - Zürich;
Gerät: Wasserdampfdurchlässigkeitsmeßgerät Mod. L 80-3001
effektive Probenfläche: 50 cm^2
Meßbedingungen: 38°C; 90% relative Feuchtedifferenz

dicke bezogen (Tab. 25), da mit zunehmender Dicke die pro Zeiteinheit durchgelassene Wasserdampfmenge abnimmt (vgl. Gl. 34) (39, 89). Die Abhängigkeit von der Foliendicke zeigen auch die Ergebnisse mit Silicongummi (Tab. 26).

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten unterschiedlicher Kunststoffe differieren beträchtlich (9, 29, 39, 120). Bei den gewählten Bedingungen ergeben sich Werte, die von 1,6 für Polypropylen bis über 1 000 $g \cdot m^{-2} \cdot 24\ h^{-1}$ für Silicon und Cellulosetriacetat reichen.

Aus Tab. 25 geht weiterhin hervor, daß die olefinischen Folien geringe Durchlässigkeit für Wasserdampf aufweisen. Copolymerisation führt in Abhängigkeit vom Comonomeranteil zu Steigerung der Permeabilität. Die Polyamide zeigen mittlere Wasserdampfdurchlässigkeiten (fallende Tendenz mit abnehmender Polarität). Als Ursache für die insgesamt großen Unterschiede muß neben den strukturbedingten Faktoren (29, 81, 110, 120), welche Löslichkeit und Diffusion beeinflussen, auch der Einfluß von zugesetzten Hilfsstoffen auf die Permeabilität angesehen werden (4, 29).

In Abb. 23 sind die Wasseraufnahmefähigkeit und die Wasserdampfdurchlässigkeit für die Folien gegenübergestellt. Daraus ist ersichtlich, daß bei den untersuchten Folien ein Rückschluß von der Wasseraufnahme auf die Wasserdampfpermeabilität nur in einigen Fällen möglich ist (89). Als Ausnahme fällt besonders Silicongummi auf: Die Silicon - Folie, welche in Wasser nicht quillt, ist für Wasserdampf ähnlich stark durchlässig wie Cellulosetriacetat, das 6% Wasser aufnimmt.

Tab. 25: Wasserdampfdurchlässigkeiten verschiedener Kunststoffolien

Temp. 38°C; 90% r.F.

Folie	WDD ($g \cdot m^{-2} \cdot 24\ h^{-1}$)	
	bezogen auf Foliendicke von 0,05 mm	Meßwert
CA	> 1 000	> 1 000
PA 6	404	530
PA 66	331	530
PA 610	38,3	77
PVC-UG	13,1	15,5
PVC-N	9,3	11
PP	1,6	2,3
PE	8,7	11
EVA-VEX	9,1	11,5
EVA-VK	46,5	47
EA-AHX	64,5	80
SI	1 077	420

Tab. 26: Abhängigkeit der Wasserdampfdurchlässigkeit von der Foliendicke am Beispiel von Siliconfolie

Temp. 38°C; 90% r.F.

Foliendicke (mm)	WDD ($g \cdot m^{-2} \cdot 24\ h^{-1}$)
0,127	420
0,254	230

Ein Vergleich der WDD - Werte von PVC-UG und -N, die beide im unteren Bereich liegen, ergibt wiederum einen Hinweis auf zuschlagbedingte hohe Wasseraufnahme bei PVC-UG (vgl. 4.1.1).

Der nicht eindeutige Zusammenhang zwischen den Werten für die Wasserdampfdurchlässigkeit und die Wasseraufnahme nach Quellung kann in Analogie zu den Ergebnissen der Arzneistoffdiffusion gedeutet werden: Für die Wasserdampfpermeabilität einer Folie (ausgedrückt durch die dickenbezogenen WDD - Werte) spielt neben dem Löslichkeitskoeffizienten (bzw. VK) - charakterisiert durch die Wasseraufnahme - vor allem der jeweilige Diffusionskoeffizient von Wassermolekülen im Polymer eine entscheidende Rolle. Ohne Kenntnis dieser Werte ist die von Kunststoff zu Kunststoff unterschiedliche Wasserdampfdurchlässigkeit nicht weiter zu differenzieren, sondern nur ein Maß für den Transport insgesamt.

4.1.4 Glasumwandlungstemperatur

Die in Tab. 1 genannten T_G - Werte der Kunststofftypen stammen aus verschiedenen Quellen. Sie sind in zweifacher Hinsicht als Richtwerte zu betrachten. Einerseits beziehen sie sich nicht auf die spezifischen bei den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Folien. Andererseits sind die angewandten Bestimmungsmethoden für die Glasumwandlungstemperaturen, welche die Ergebnisse beeinflussen können (27), aus der Literatur i.a. nicht ersichtlich.
Aus Tab. 1 geht hervor, daß die T_G - Werte von Kunststoffen über einen weiten Bereich streuen.
Für die drei Copolymerisate EVA-VEX, EVA-VK und EA-AHX kann nur ein größeres Temperaturintervall angegeben werden, wel-

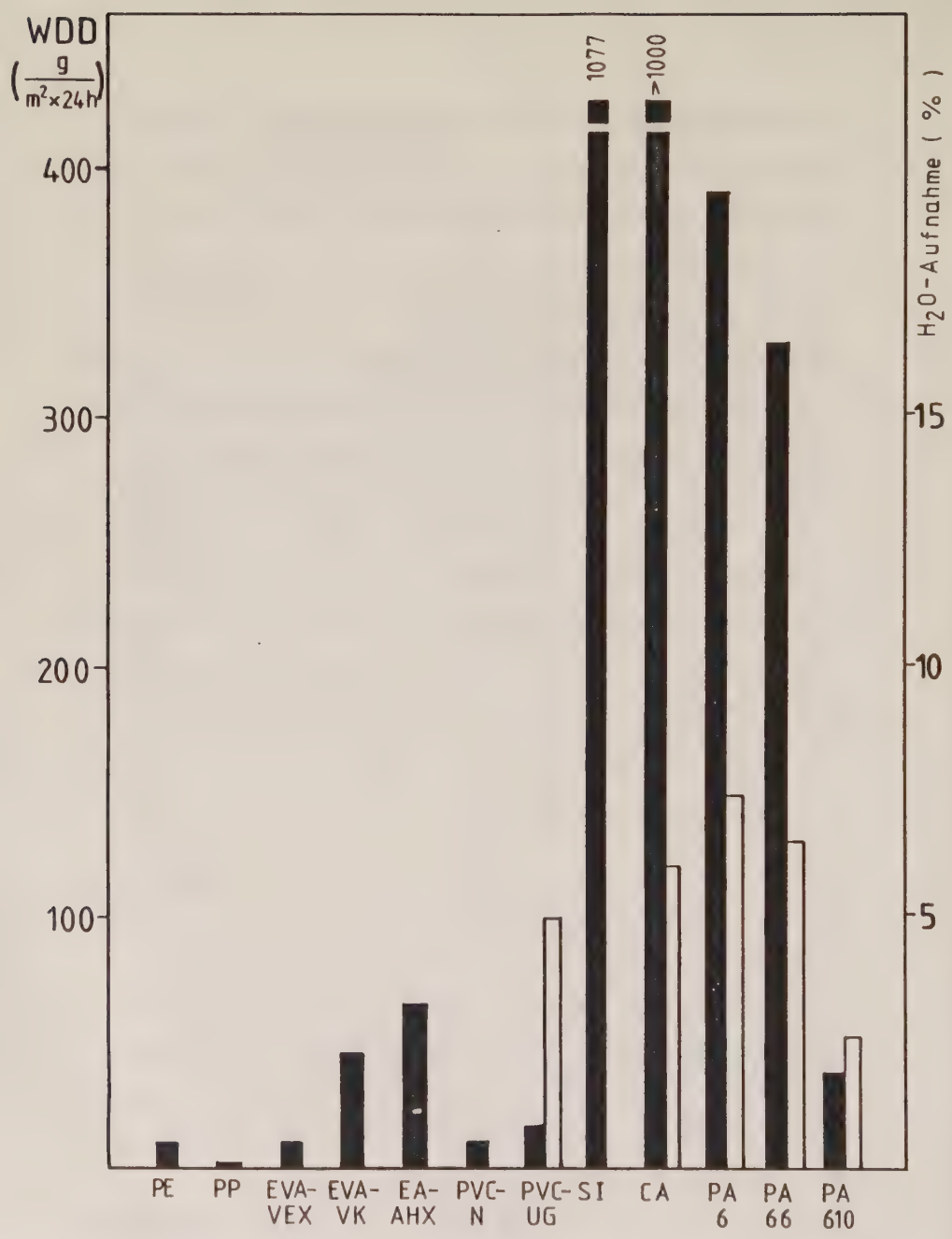


Abb. 23: Wasseraufnahme und Wasserdampfdurchlässigkeiten WDD von Kunststoffolien

WDD (38°C/90% r.F.) bezogen auf Foliendicke von 0,05 mm

H_2O - Aufnahme (37°C)

ches von den Glasumwandlungstemperaturen der reinen Homopolymeren begrenzt wird. In der Regel liegen die T_G - Werte für Copolymere in Abhängigkeit von den Gewichtsfraktionen beider Partner zwischen diesen Grenzen (27, 95) (Polyvinylacetat: 28 bzw. 29°C (12, 86, 87, 88); Polybutylacrylat: - 70°C (88). FOr die Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren EVA-VEX und EVA-VK erstreckt sich das Temperaturintervall somit von ca. -100°C bis +29°C, für das Ethylen-Butylacrylat-Copolymere EA-AHX von ca. -100°C bis -70°C. In allen drei Fällen dürfte die Glasübergangstemperatur näher an der unteren als an der oberen Temperaturgrenze anzusiedeln sein, weil der Polyethylengehalt überwiegt.

Für viele teilkristalline Polymere läßt sich ein Ansteigen der Glastemperatur mit steigender Kristallinität beobachten (27), für chemisch unterschiedliche Polymere ist dieser Zusammenhang aber nicht auffindbar (Tab. 1).

So bildet Polyethylen (LD) mit einem Kristallitanteil von ca. 45% erst bei Temperaturen weit unter 0°C ein Glas, während PVC bei einer Kristallinität von 5-10% die Glasumwandlung bei ungefähr 80°C zeigt. Nicht einmal das grundsätzliche Fehlen oder Vorhandensein von Kristallinität bei Verschiedenen Polymeren läßt eine allgemeingültige Aussage über eine höhere bzw. niedrigere Glasumwandlungstemperatur eines Kunststoffes gegenüber einem chemisch anderen zu (Tab. 1). Der Kristallinitätsgrad kann damit nur bei einem bestimmten Polymer hilfreich sein, um Veränderungen der Glastemperatur qualitativ abzuschätzen.

Für die Gruppe der Polyamide ist ein Einfluß des Quellungswasseranteils auf die Glasumwandlungstemperatur zu bedenken. Untersuchungen an PA 66 haben gezeigt, daß die T_G - Werte mit der Aufnahme von Wasser stark abfallen (112).

Vergleicht man die Dichten der Kunststoffolien (Tab. 1) mit den T_G - Werten (Tab. 1), so fällt auf, daß alle Thermoplaste, deren Glasumwandlung bei hohen Temperaturen erfolgt, spezifische Gewichte größer als 1 aufweisen. Der Begriff "hohe Temperatur" ist dabei relativ zu sehen.
Der Befund, daß dieser qualitative Zusammenhang für Silicongummi nicht gilt, weist daraufhin, daß für Elaste diese Differenzierung nicht möglich ist.

4.1.5 Dichte

Bei den in Tab. 1 aufgeführten Dichtewerten handelt es sich mit Ausnahme von Silicongummi um Herstellerangaben. Die Dichte des Elastomers wurde durch Wägung eines genau abgemessenen Folienstückes bestimmt.
Wie an Polyethylen gezeigt werden kann (7), besteht ein Zusammenhang zwischen der Dichte und der Kristallinität eines bestimmten Polymers. Vergleicht man die Dichte verschiedener Kunststoffe mit deren Kristallinität, gilt dies nicht mehr (vgl. Tab. 1).

4.2 Prüfung auf Zusammenhänge zwischen effektiven Diffusionskoeffizienten D_F und Membranparametern

Ziel dieser Prüfung ist die Auffindung solcher Eigenschaften, die für unterschiedliche Folientypen Aussagen zum jeweiligen

Arzneistofftransport ermöglichen. Nur die Membranparameter, welche ungeachtet des Arzneistoffes Zusammenhänge ergeben, haben Bedeutung zur Abschätzung des Arzneistofftransportes durch Kunststoffolien.

Aus der Diskussion in Abschnitt 3.2.4 und 3.3 gehr hervor, daß sich nur bezüglich der membranspezifischen effektiven Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid die gleiche Reihenfolge der Kunststoffe ergibt. Wenn überhaupt, so besteht nur für diesen, die Arzneistoffpermeabilität wesentlich mitbestimmenden Parameter die Möglichkeit einer Korrelation mit anderen Membraneigenschaften.

Die Gegenüberstellung erfolgt mit den effektiven, aus Freisetzungsversuchen ermittelten Diffusionskoeffizienten am Beispiel des Dimetindens. Zeichnen sich dabei für ähnlich aufgebaute Folien wie Polyethylen-Copolymere oder Polyamide auffällige Trends ab, so können die entsprechenden Folieneigenschaften wegen der gefundenen Proportionalität zwischen effektiven Diffusionskoeffizienten beider Arzneistoffe und der Permeabilität innerhalb einer dieser Foliengruppen (vgl. Abb. 18 und 19) auch direkt mit den Permeabilitätskonstanten in Beziehung gesetzt werden.

4.2.1 Wasserdampfdurchlässigkeit und D_F - Werte

Der Transport von Wasserdampf durch Kunststoffolien erfolgt in Obereinstimmung mit dem Arzneistofftransport nach einem Lösungs - Diffusionsmechanismus. Von diesem Standpunkt aus erscheint die Wasserdampfdurchlässigkeit als Vergleichskriterium mit Arzneistoffdiffusionskoeffizient bzw. -permeabilität möglicherweise geeignet.

Abb. 24 zeigt die Wasserdampfdurchlässigkeiten und Diffusionskoeffizienten von Dimetinden für verschiedene Kunststoffolien. Ein allgemeiner Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern besteht nicht, wenn alle Folien in die Betrachtung einbezogen werden.
Für diejenigen aber, die in lipophilen Flüssigkeiten quellen (vgl. Tab. 22), findet man bei größerer Wasserdampfdurchlässigkeit auch einen größeren Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes; dies gilt für PP, PE, EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX und SI in der angegebenen Reihenfolge. Aus der Gegenüberstellung der Diffusionskoeffizienten von Dimetinden und Salicylamid (Tab. 16) resultiert die direkte Obertragbarkeit auf Salicylamid. Für diese Folien ergibt sich auch mit den Permeabilitätskonstanten ein direkter Zusammenhang.

Bei der Gruppe der in Wasser quellenden Kunststoffe (PA, CA, PVC-UG) deutet sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Wasserdampfdurchlässigkeit und Diffusionskoeffizient eines Arzneistoffs an (Abb. 24). Die Celluloseacetatfolie fällt wegen ihrer hohen Wasserdampfdurchlässigkeit allerdings aus dem Rahmen. Eine Berücksichtigung der Wasseraufnahme (vgl. 4.1.1) bestätigt diesen Trend.
Wenn auch keine lineare Beziehung zwischen den beiden Parametern D_F und WDD besteht, auch nicht innerhalb einer Polymerfamilie, so besitzt dieser Zusammenhang (jeweils bei in Wasser quellbaren bzw. nicht quellbaren Polymeren) für eine qualitative Vorhersage der Permeabilität eines Arzneistoffes jedoch zweifellos Bedeutung.

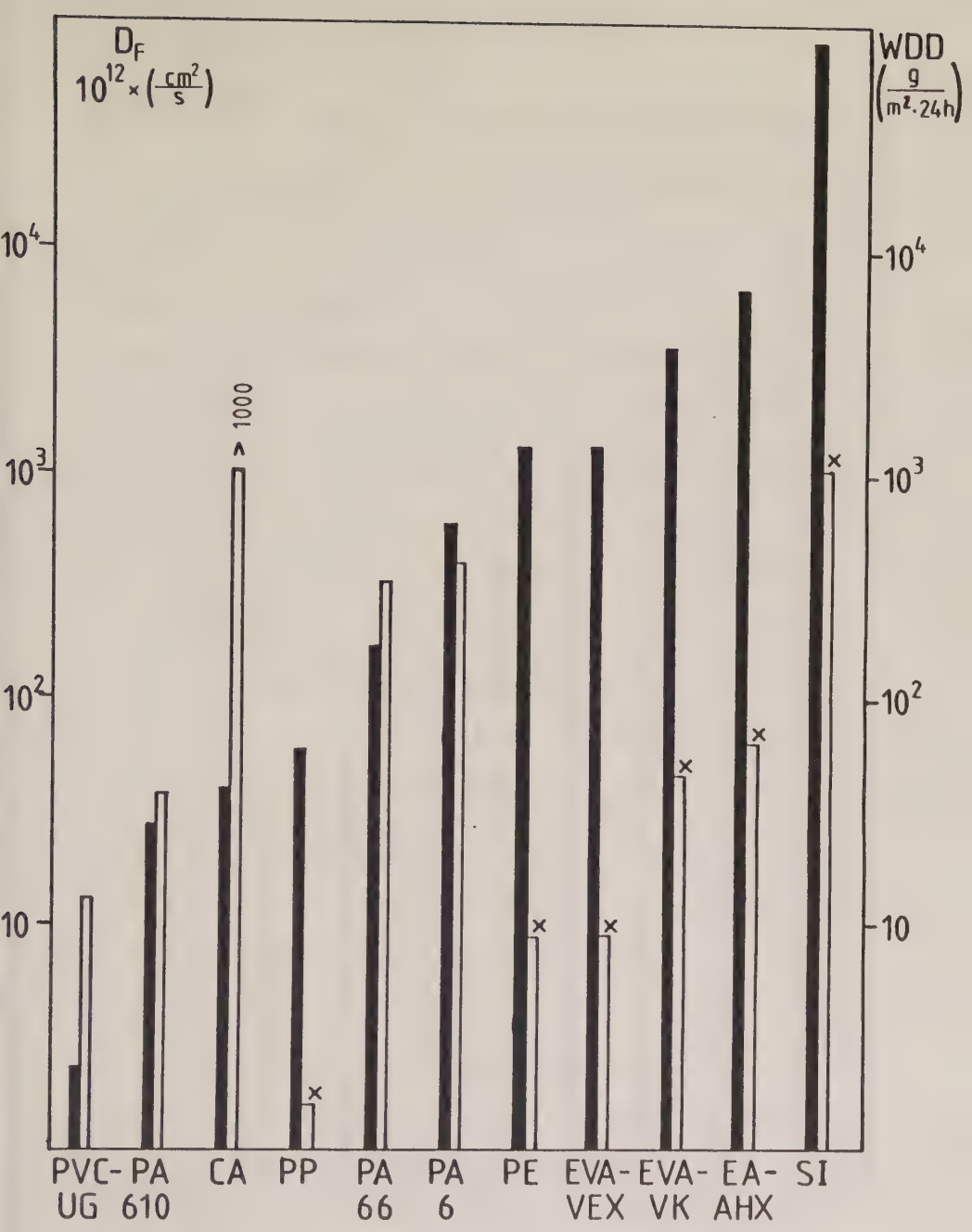


Abb. 24: Vergleich der effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden mit den Wasserdampfdurchlässigkeiten WDD verschiedener Kunststoffolien (Dicke 0,05 mm)

D_F WDD × Folien, die lipophile Flüssigkeiten aufnehmen

4.2.2 Glasübergangstemperatur und D_F - Werte

Da die Glasumwandlungstemperatur eines Polymers (27, 30, 92) in enger Beziehung steht zu seinem freien Volumen (vgl. 3.4 und 4.1.4), erscheint es sinnvoll, diese mit den ermittelten effektiven Diffusionskoeffizienten der Arzneistoffe zu vergleichen. Dazu werden die in Tab. 1 gegebenen Literaturdaten bzw. Herstellerangaben als Richtwerte für die Glasumwandlungspunkte der untersuchten Polymerfolien herangezogen. Abb. 25 zeigt, daß die Arzneistoffdiffusion in den Folien, welche sich bei der Versuchstemperatur von 37°C im Glaszustand befinden, in aller Regel langsamer abläuft als in Polymeren, die nicht glasartig vorliegen. Eine Ausnahme stellt allein Polypropylen dar. Trotz einer unter 0°C liegenden Glastemperatur resultiert nur eine relativ kleinere Diffusionsgeschwindigkeit im Plast.

Ob über diese grobe Unterscheidung hinaus die Möglichkeit besteht, aus der Größe der Temperaturdifferenz zwischen Versuchstemperatur und Glasumwandlungstemperatur verschiedener Folien auf eine qualitative Abstufung der Diffusionskoeffizienten zu schließen, kann anhand der vorliegenden Daten nicht entschieden werden.

Die für die Diffusionskoeffizienten erhaltenen Befunde bezüglich des Einflusses der Glasübergangstemperatur lassen sich nicht auf die Permeabilitäten von Arzneistoffen übertragen. Abb. 9 macht deutlich, daß die Permeabilitäten zweier Polyamide für Salicylamid neben der von SI am größten sind.

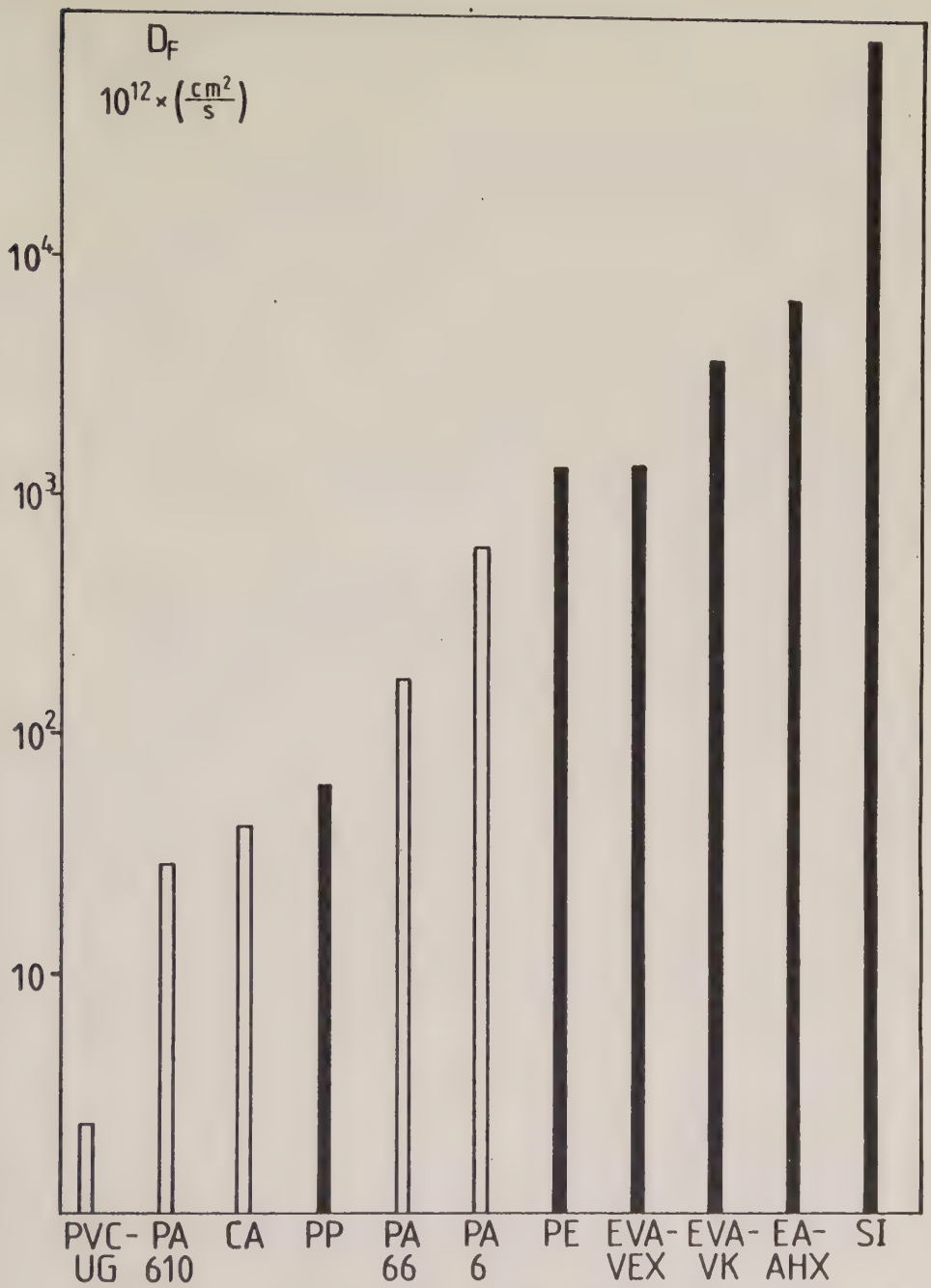


Abb. 25: Vergleich der effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden mit den Glasumwandlungstemperaturen T_G verschiedener Kunststoffolien

T_G < Versuchstemp. (37°C) T_G > Versuchstemp. (37°C)

4.2.3 Dichte und D_F - Werte

Für die meisten der Kunststoffe trifft folgende Feststellung zu: Folien, deren Dichte kleiner 1 ist, lassen einen Arzneistoff schneller hindurchdiffundieren als solche mit einer Dichte größer als 1 (Abb. 26). Nicht einordnen in dieses Schema lassen sich das elastische Polydimethylsiloxan (SI) und Polypropylen. Detailliertere Aussagen aus den Dichterangfolgen über die relative Größe der Diffusionskoeffizienten in den entsprechenden Folien können nicht gemacht werden.
Eine Einbeziehung der analog zur Pulverporosität mit Hilfe der Molvolumina berechneten Hohlraumvolumina der Polymeren führte im Vergleich zur Dichte zu keiner verbesserten Beziehung mit den D_F - Werten.

4.2.4 Dielektrizitätskonstante und D_F - Werte

In Abb. 27 sind den nach der Größe der effektiven Diffusionskoeffizienten von Dimetinden geordneten Polymerfolien die entsprechenden Dielektrizitätskonstanten bei 37°C, 20% r.F. (Tab. 24) zugeordnet. Daraus ist ersichtlich, daß Folien mit "kleinen" DK - Werten ($\epsilon < 3$) mit Ausnahme von Polypropylen größere Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffs aufweisen als solche mit "hohen" DK - Werten ($\epsilon > 3$).

Kunststoffolien mit $\epsilon < 3$

Zu dieser Gruppe gehören PP, PE, EVA-VEX, EVA-VK, EA-AHX und SI. Innerhalb dieser Folien ist ein Rückschluß auf die Permeabilität aus den Abstufungen der DK - Werte nicht möglich, wie Vergleiche z.B. zwischen PP und PE, SI und EA-AHX, SI und EVA-VEX beweisen.

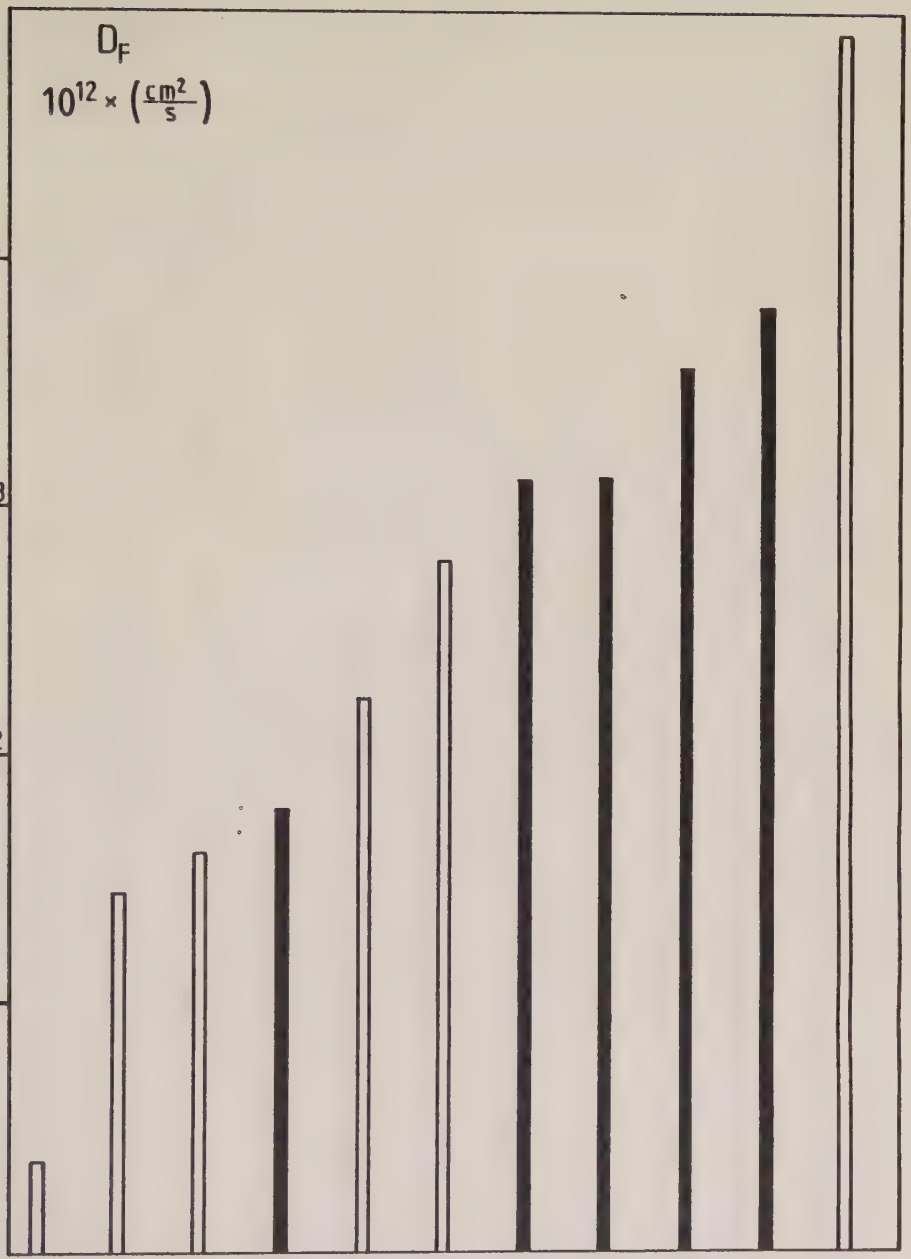


Abb. 26: Vergleich der effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden mit den Dichten verschiedener Kunststoffolien

Dichte < 1 Dichte > 1

Für die drei Copolymeren beobachtet man in der oben angegebenen Reihenfolge sowohl eine Zunahme der Dielektrizitätskonstanten als auch des Diffusionskoeffizienten. Ein direkter Vergleich mit den Arzneistoffpermeabilitäten für diese Foliengruppe ist angebracht. Für beide Arzneistoffe ergibt sich ein annähernd linearer Zusammenhang für die drei Copolymerisate. Polyethylen als Bestandteil dieser drei Plaste läßt sich nicht miteinbeziehen. Aufgrund des Unterschiedes im DK - Wert im Vergleich zu EVA-VEX (Tab. 24) wäre ein Rückschluß auf eine kleinere Arzneistoffpermeabilität der PE - Folie somit falsch.

Kunststoffolien mit $\epsilon > 3$

Für die strukturell verwandten Polyamide findet sich in der Reihenfolge steigender Diffusionskoeffizienten andeutungsweise auch ein steigender DK - Wert (Abb. 27). Im Gegensatz zu den Ethylencopolymeren erscheint diese Beziehung weniger deutlich, da die DK - Werte von PA 6 und PA 66 mit 4,0 und 4,02 praktisch identisch sind (Tab. 24).

Bei konstitutionell nicht verwandten Polymeren mit $\epsilon > 3$ stellt die Dielektrizitätskonstante auch hier kein Kriterium zur qualitativen Abschätzung des Diffusionskoeffizienten dar.

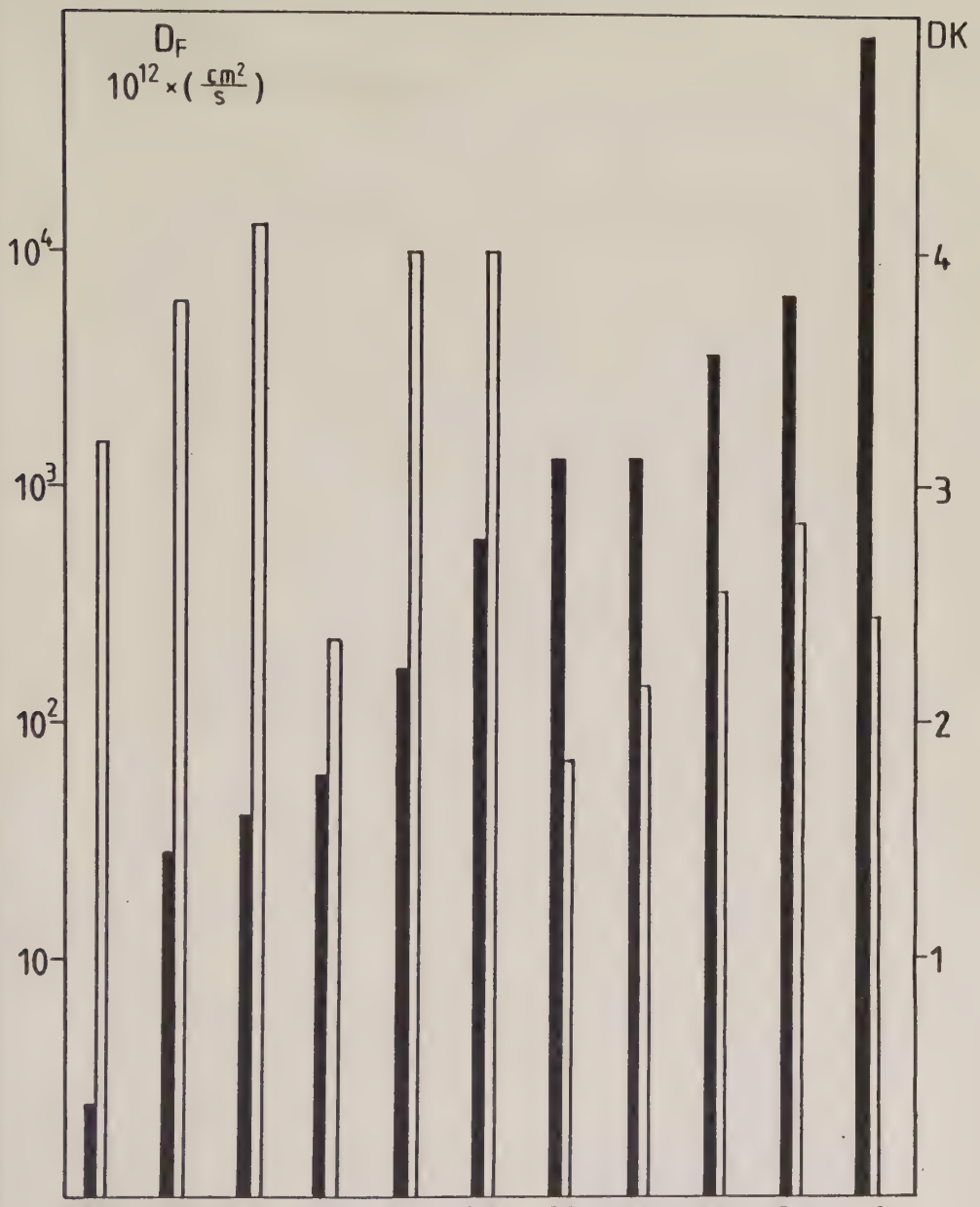


Abb. 27: Vergleich der effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden mit den Dielektrizitätskonstanten DK (37°C/20% r.F.) verschiedener Kunststoffolien

D_F DK

4.2.5 Aufnahme hydrophiler bzw. lipophiler Flüssigkeiten und D_F - Werte

Eine Gegenüberstellung der effektiven Diffusionskoeffizienten in verschiedenen Kunststoffen und deren Aufnahmefähigkeit für Wasser bzw. dünnflüssiges Paraffin zeigt Abb. 28. Polymere, die in der lipophilen Flüssigkeit quellen, zeigen in der Regel höhere Diffusionskoeffizienten für die untersuchten Arzneistoffe als Polymere, welche zur Aufnahme vergleichbarer Wassermengen befähigt sind. Innerhalb dieser beiden Gruppen besteht für strukturell unterschiedliche Polymere keine generelle Beziehung zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Diffusionskoeffizient.
Eine offensichtliche Ausnahme bildet Polypropylen: Es quillt zwar in Paraffin, der effektive Diffusionskoeffizient für Dimetinden liegt jedoch am unteren Ende der Skala und ist dem in Cellulosetriacetat vergleichbar.
Innerhalb verwandter Polymermaterialien findet man mit einem Anstieg der prozentualen Flüssigkeitsaufnahme der Folien ebenfalls größer werdende Diffusionskoeffizienten (Abb. 28).

Die für Paraffin gefundene Abhängigkeit tritt prinzipiell auch bei Verwendung der beiden lipophilen Flüssigkeiten Ölsäureoleylester und Propylenglykoldiester aus Capryl- und Caprinsäure auf. Damit läßt sich ein qualitativ ähnliches Verhalten für die Arzneistoffpermeabilität und der Aufnahme lipophiler Flüssigkeiten verwandter Folien feststellen. Andererseits zeigt sich, daß beim Fehlen von Quellungserscheinungen in einer Flüssigkeit (vgl. Siliconöl, Tab. 22) nicht auf gleiche Permeabilitäten geschlossen werden darf.

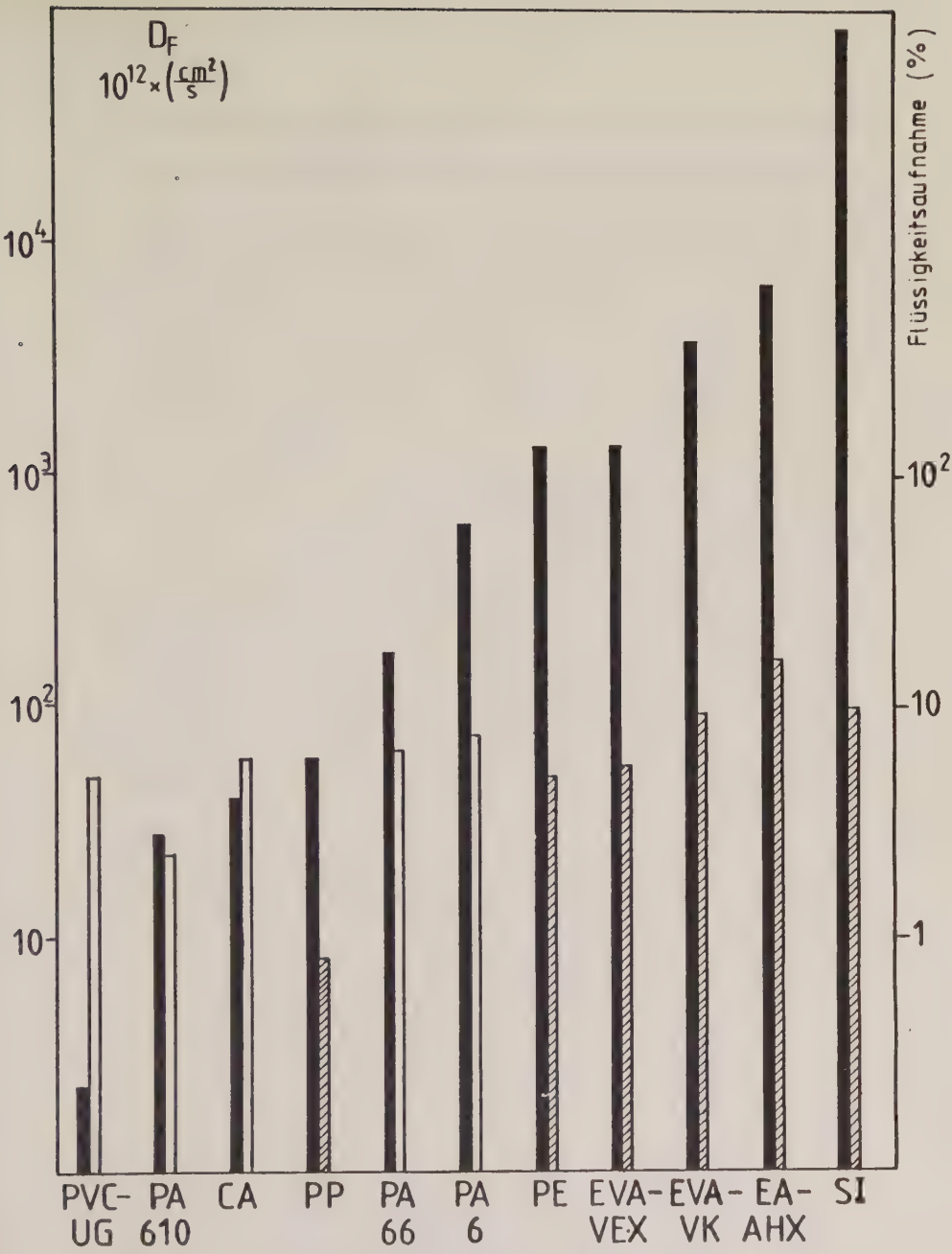


Abb. 28: Vergleich der effektiven Diffusionskoeffizienten D_F von Dimetinden mit der Aufnahme von Wasser (37°C) und dünnflüssigem Paraffin (25°C) verschiedener Kunststoffolien

D_F Wasseraufnahme Paraffin-Aufnahme

4.3 Gesichtspunkte für die Auswahl von Membranen zur Steuerung von Arzneistofffreigabeprozessen

Aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen muß festgestellt werden, daß ein genereller Zusammenhang zwischen einer einzigen Eigenschaft von Folien und den Diffusionskoeffizienten verschiedener Permeanden nicht besteht. Die Befunde zeigen aber, daß die Bewertung mehrerer Membranparameter sehr wohl Abschätzungen des Diffusionskoeffizienten erlauben. Damit ergeben sich wichtige Kriterien bei der Auswahl von Polymerfolien.

Kenntnis der Größenordnung des Diffusionskoeffizienten läßt durch Kombination mit dem jeweiligen experimentellen bzw. extrapolierten Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffes eine ungefähre Voraussage der Permeabilität im Hinblick auf die Steuerung der Arzneistofffreisetzung (z.B. bei Depotarzneiformen) zu.

Glasübergangstemperatur und Dichte von Kunststoffen ermöglichen eine grobe Zweiteilung der Polymermaterialien in solche mit hohen ($D > 10^{-10}$ cm^2/s) und niedrigen ($D < 10^{-10}$ cm^2/s) Diffusionskoeffizienten.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit bietet einen Ansatzpunkt zur differenzierteren Abschätzung der Diffusionskoeffizienten in diversen Folientypen: Bei Folien, welche praktisch kein Quellungsvermögen in Wasser besitzen (Wasseraufnahme < 0,1%), geht mit einem Anstieg der Wasserdampfpermeabilität eine Zunahme des Diffusionskoeffizienten bzw. der Permeabilität einher. Bei Polymeren mit Quellungsvermögen in Wasser deutet sich ein solcher Trend zumindest an.

Dielektrizitätskonstante und Aufnahmefähigkeit für lipophile bzw. hydrophile Flüssigkeiten lassen dann eine qualitative Abschätzung der Permeabilität eines Arzneistoffs innerhalb einer Gruppe verwandter Polymerer zu, wie am Beispiel der Polyamide und der Ethylen-Copolymerisate gezeigt werden konnte. Vom praktischen Standpunkt aus ist dabei der wenig zeitaufwendigen Messung der Dielektrizitätskonstanten der Vorrang einzuräumen.

5. Auswirkungen von Eigenschaften der Arzneistoffe auf ihren Transport durch Polymermembranen

5.1 Verteilungskoeffizient und Sättigungslöslichkeit

Wie bereits in den Abschnitten 2.3.5 und 3.4 diskutiert, besitzen für den Arzneistofftransport durch Verteilungsmembranen neben den Eigenschaften der Polymeren auch die der Arzneistoffe Bedeutung. Dabei spielt vor allem der Verteilungskoeffizient Polymer/Lösung eine Rolle.
Für gesättigte Lösung ergibt sich ein maximaler und konstanter Flux (vgl. Gl. 14); hierbei läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit auch als Funktion der Sättigungskonzentration des Arzneistoffes im Polymer ausdrücken:

$$\frac{m}{t} = \frac{F \cdot D \cdot VK}{d \cdot V} \cdot c_s = \frac{F \cdot D}{d \cdot V} \cdot c_{s\ Polymer} \quad \text{(Gl. 35)}$$

$$VK = \frac{c_{s\ Polymer}}{c_s} ;$$

$c_{s\ Polymer}$ = theoretische Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes im Polymer

Veränderungen der Sättigungskonzentration im Lösungsmittel (Lösungsvermittlung) führen somit nicht zu einer Veränderung der Transportgeschwindigkeit (65, 126).
Der konstante Transport ist nur dann gewährleistet, wenn die Sättigungskonzentration durch rasche Nachlösung eines Bodenkörpers aufrechterhalten bleibt. Ist der Bodenkörper verbraucht, nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit ab und verläuft nach einer Reaktion 1. Ordnung. Bei gesättigten Lösungen von dissoziierenden Arzneistoffen sind die Verhältnisse komplizierter und werden daher näher untersucht.

5.2 Wasserstoffionenkonzentration und Konzentration an diffundierbarer Substanz im Fall von Suspensionen

Viele Arzneistoffe liegen aufgrund ihrer sauren oder basischen Eigenschaften entsprechend den pH - Verhältnissen des Lösungsmittels in einem Dissoziationsgleichgewicht vor. Da nach der Brodie'schen pH - Verteilungstheorie (107) in erster Linie nur undissoziierte Moleküle zur passiven Diffusion durch Lipidmembranen befähigt sind, besitzt die Wasserstoffionenkonzentration auch Bedeutung für den Arzneistofftransport durch Polymerfolien (23, 28, 73a, 76, 87, 119). Die besonderen Verhältnisse beim Vorliegen gesättigter Lösungen sollen im folgenden untersucht werden.
Im Falle der Diffusion eines Arzneistoffes aus einer Lösung bestimmter Konzentration unter Sink - Bedingungen gilt somit für die Abnahme der Arzneistoffkonzentration in Kompartiment I:

$$-\frac{dc_I}{dt} = k_{I,II} \cdot c_I^{u} \qquad \text{(Gl. 36)}$$

Dabei bedeuten c_I^u die Konzentration an undissoziiertem Arzneistoff im Donatorkompartiment, $k_{I,II}$ die experimentelle Obertrittsgeschwindigkeitskonstante für den undissoziierten Arzneistoff. Liegt der Arzneistoff in Kompartiment I in teilweise dissoziierter Form vor, so gilt für die insgesamt eingesetzte Arzneistoffkonzentration $c_I = c_I^u + c_I^d$, wobei c_I^d für den Anteil an dissoziierter Substanz steht. Der Anteil an undissoziiertem Arzneistoff kann als Fraktion f der Gesamtkonzentration ausgedrückt werden: $c_I^u = c_I \cdot f$, wobei $f = 1 - \alpha$ ist und α den Dissoziationsgrad darstellt (76). Gl. 36 macht deutlich, daß bei zunehmendem Dissoziationsgrad des Arzneistoffes die Transportgeschwindigkeit abnimmt, d.h. trotz gleichbleibender Gesamtkonzentration in Phase I nimmt die in einem bestimmten Zeitintervall im Akzeptor erscheinende Substanzmenge ab. Entsprechend der Henderson - Hasselbalch'schen Beziehung wird der größtmögliche Arzneistofftransport im Fall von Arzneistofflösungen erreicht, wenn der pH - Wert der Lösung mindestens 3 Einheiten über (Basen) bzw. unter (Säuren) dem pK_s - Wert der diffundierenden Verbindung liegt.

Welchen Einfluß besitzt nun die Wasserstoffionenkonzentration auf die Membranpermeation aus gesättigter Lösung mit Bodenkörper? Aus den mathematischen Beziehungen, die eine theoretische Beschreibung der Löslichkeits - pH - Profile einwertiger schwacher Säuren und Basen ermöglichen (61), geht hervor, daß über weite pH - Bereiche die Sättigungslöslichkeit des undissoziierten Moleküls erhalten bleibt. In diesen Fällen reicht der pH - Bereich, in dem eine ge-

sättigte Lösung an undissoziiertem Arzneistoff vorliegt, vom oberen bzw. unteren Ende der pH - Skala bis zum pH - wert der maximalen Löslichkeit (= pH_{max}) (vgl. 6.1).

In diesem pH - Bereich sollte der Arzneistofftransport somit unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration verlaufen. Die Oberprüfung der Theorie wird mit den beiden Arzneistoffen Carbutamid und Dimetinden durchgeführt.

5.2.1 Carbutamid

Für Carbutamid liegen aus früheren Untersuchungen (75, 106) sämtliche zur Erstellung eines vollständigen Löslichkeits - pH - Profiles bei 39°C notwendigen Parameter vor. Das amphotere Carbutamid besitzt einen pK_1 = 1,8 für die aromatische Aminogruppe und einen pK_2 = 5,8 für die Sulfonamidgruppe (I = 0,1). Am isoelektrischen Punkt (pH_i = 3,8) liegt die Substanz vollständig undissoziiert vor.
Das Löslichkeits - pH - Profil setzt sich somit aus drei unabhängigen Löslichkeitskurven zusammen (75), die jeweils von der Sättigungslöslichkeit der undissoziierten Verbindung (Basallöslichkeit (98) c_{so}) (17), der des Arzneistoffkations und der des Arzneistoffanions bestimmt werden. Die aus den Schnittpunkten der drei Kurven berechneten pH_{max} - Werte betragen pH_{max1} = 0,087 und pH_{max2} = 7,5. Im gesamten pH - Bereich, der durch diese beiden Punkte begrenzt wird, liegt somit die undissoziierte Form des Arzneistoffes in gesättigter Lösung vor (17, 61).
Die Durchführung der Versuche erfolgt analog der unter 2.2 angegebenen Art ung Weise, wobei die Wasserstoffionenkonzen-

tration im Donatorkompartiment variiert wird. Als Barriere wird Siliconfolie verwendet, als Akzeptormedium dient Boratpuffer (pH 8,25); hierin liegt der Arzneistoff zu ca. 90% dissoziiert vor (Sink).

Unter den gegebenen Bedingungen ergibt sich für die Zunahme der Arzneistoffkonzentration in Kompartiment II eine lineare Abhängigkeit von der Zeit (vgl. Gl. 14).

In Abb. 29 sind die diffundierten Arzneistoffmengen bei drei unterschiedlichen pH - Werten der Donatorflüssigkeit gegen die Zeit aufgetragen. Wie zu erwarten, resultiert nach einer gewissen Anlaufzeit jeweils ein geradliniger Verlauf mit praktisch gleichen Steigungen. Die Unterschiede in der Anlaufzeit, die in einem Fall sogar negativ wird, sind auf die Verwendung der gleichen Membran bei allen Diffusionsversuchen zurückzuführen: Die Durchführung der Versuche erfolgt in der Reihenfolge pH 3,8, pH 1,1, pH 7,3.

Aus den Steigungen der Geraden erhält man die pro Zeiteinheit diffundierte Substanzmenge (Permeationsstrom). Die für alle geprüften Wasserstoffionenkonzentrationen berechneten Geradensteigungen, ebenso die auf Zeit- und Flächeneinheit bezogenen Mengen an diffundierendem Arzneistoff J (Permeationsstromdichte, Flux) sind in Tab. 27 enthalten.

Bei pH - Werten des Donatormediums, die innerhalb des durch die beiden pH_{max} - Werte begrenzten Bereiches liegen, verläuft der Arzneistofftransport pH - unabhängig, wie bereits Abb. 29 deutlich macht. Bei pH 1,1 und pH 7,3 liegen neben der undissoziierten Form beträchtliche Mengen an Arzneistoffionen vor (vgl. 6.1). Die berechneten Ionenkonzentra-

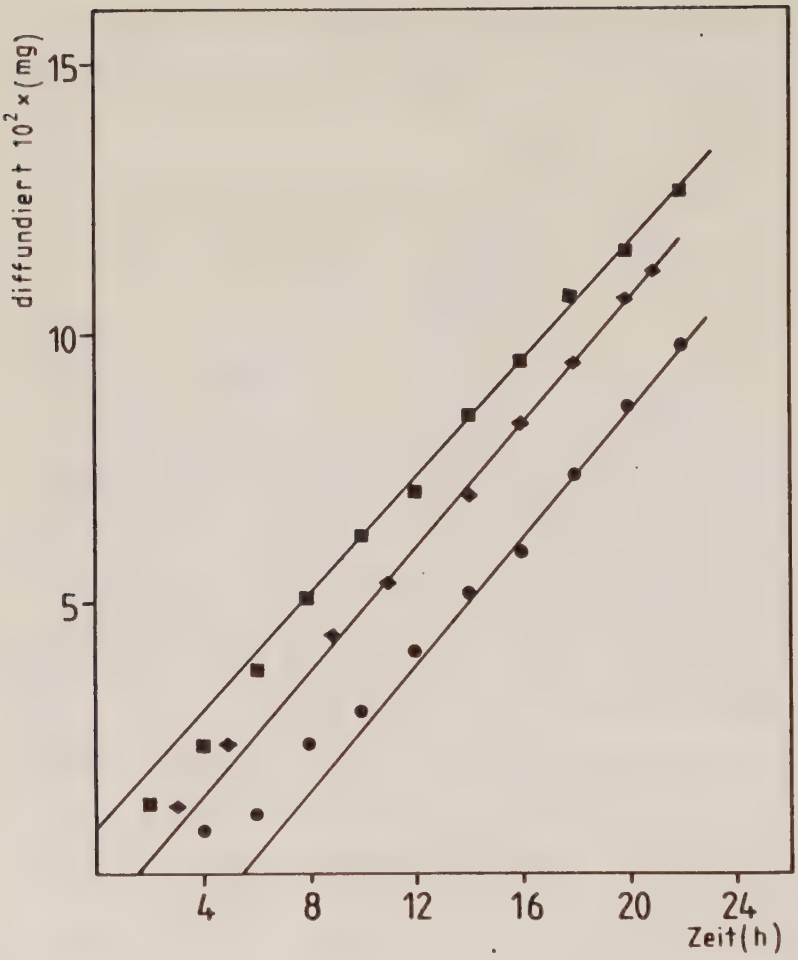


Abb. 29: Diffusion von Carbutamid durch Siliconfolie bei verschiedenen pH - Werten in Kompartiment I

Kompartiment I: 100 ml ges. Lösung mit Bodenkörper
Kompartiment II: 100 ml Boratpuffer pH 8,25 (I = 0,1)
F = 80 cm^2; Temp. 39°C

◆ pH 7,3 ■ pH 1,1 ● pH 3,8

tionen betragen bei pH 1,1 das 5-fache der Konzentration an undissoziiertem Arzneistoff ($11{,}2 \cdot 10^{-3}$ mol/l), bei pH 7,3 das etwa 33-fache ($70{,}4 \cdot 10^{-3}$ mol/l). Daß trotz dieser unterschiedlich erhöhten Gesamtsättigungskonzentrationen die Permeationsstromdichten praktisch unverändert bleiben, beweist im vorliegenden Fall die Gültigkeit der pH - Verteilungshypothese: Nur das undissoziierte Arzneistoffmolekül kann sich in die lipophile Membran verteilen und hindurchwandern.

Bei Oberschreitung der pH_{max} - Werte stellt man eine merkliche Abnahme des Arzneistoffstromes durch die Folie fest, was auf die erniedrigte Konzentration an undissoziiertem Arzneistoff zurückzuführen ist (Tab. 27).

In Abb. 30 ist das Flux - pH - Diagramm dargestellt. Die eingetragenen Punkte sind experimentelle Daten, das eingezeichnete Diagramm ist berechnet. Dabei wird für den pH - Bereich mit maximalem Flux ($pH_{max1} < pH < pH_{max2}$), also beim Vorliegen der Basallöslichkeit c_{so}, der Mittelwert $\bar{J} = 7{,}23 \cdot 10^{-5}$ mg $\cdot h^{-1} \cdot cm^{-2}$ zugrundegelegt. Für die pH - Werte $pH < pH_{max1}$ bzw. $pH > pH_{max2}$ läßt sich die Konzentration an undissoziierter Substanz berechnen: Zunächst wird die Gesamtsättigungslöslichkeit c_s^{pH} nach Gl. 37 bzw 38 ermittelt.

$$c_s^{pH} = c_{s\ Kation} \ (1 + 10^{pH-pK_1}) \qquad \text{(Gl. 37)}$$

$$c_s^{pH} = c_{s\ Anion} \ (1 + 10^{pK_2-pH}) \qquad \text{(Gl. 38)}$$

Die Konzentration an undissoziierter Substanz c_I^u kann unter Bezug auf die maximale Löslichkeit des Arzneistoffes

Tab. 27: Diffusion von Carbutamid durch Siliconfolie bei verschiedenen pH - Werten in Kompartiment I

Kompartiment I: 100 ml ges. Lösung mit Bodenkörper
Kompartiment II: 100 ml Boratpuffer pH 8,25 (I = 0,1)
F = 80 cm^2; Temp. 39°C

n.m. = Stofftransport nicht meßbar; s. Tab. 6

pH - Wert (Kompartiment I)	transportierte Arzneistoffmenge Meßwert 10^3 x ($mg \cdot h^{-1}$)			normiert ($\bar{J}$) 10^5 x ($mg \cdot h^{-1} \cdot cm^{-2}$)
	Vers.1	Vers.2	Mittelwert	
- 0,67	0,98	1,077	1,03	1,28
1,1	5,99	5,86	5,93	7,40
3,8	5,66	5,52	5,59	6,99
7,3	6,01	5,65	5,83	7,29
7,77	4,40	-	4,40	5,40
11	n.m.(3d)	-	-	-

am pH_{max1} bzw. pH_{max2} und die Basallöslichkeit oder unter Bezug auf die Sättigungslöslichkeit von Kation bzw. Anion erhalten werden:

$$c_I^u = c_{so} - (c_s^{pH_{max1\ bzw.\ 2}} - c_s^{pH}) \qquad \text{(Gl. 39)}$$

$$c_I^u = c_s^{pH} - c_{s\ Kation\ bzw.\ Anion} \qquad \text{(Gl. 40)}$$

Abb. 30 zeigt, daß die experimentell ermittelten Permeationsstromdichten im Bereich $pH < pH_{max1}$ bzw. $pH > pH_{max2}$ sich gut mit den pH - abhängigen Konzentrationen an undissoziiertem Carbutamid korrelieren lassen. Bei pH = 11 entspricht die Arzneistoffkonzentration im Donatorkompartiment nur noch der maximalen Löslichkeit des Anions, so daß kein Arzneistofftransport mehr stattfinden kann.

5.2.2 Dimetinden

Bei der Durchführung der Versuche - unter gleichen Bedingungen wie im Falle von Carbutamid - wird als Membran ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer eingesetzt. Die in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration in Kompartiment I ermittelten Transportgeschwindigkeiten sind in Tab. 28 aufgeführt. Nur bei pH 12 liegt der Arzneistoff allein in seiner undissoziierten Form vor (vgl. 6.1.2). Hier entspricht die Gesamtlöslichkeit der Basallöslichkeit c_{so}. Obwohl bei kleiner werdenden pH - Werten die Gesamtlöslichkeit aufgrund der Bildung von Monokationen stark ansteigt (vgl. Abb. 33), bleibt die Transportgeschwindigkeit praktisch unverändert (Tab. 28).

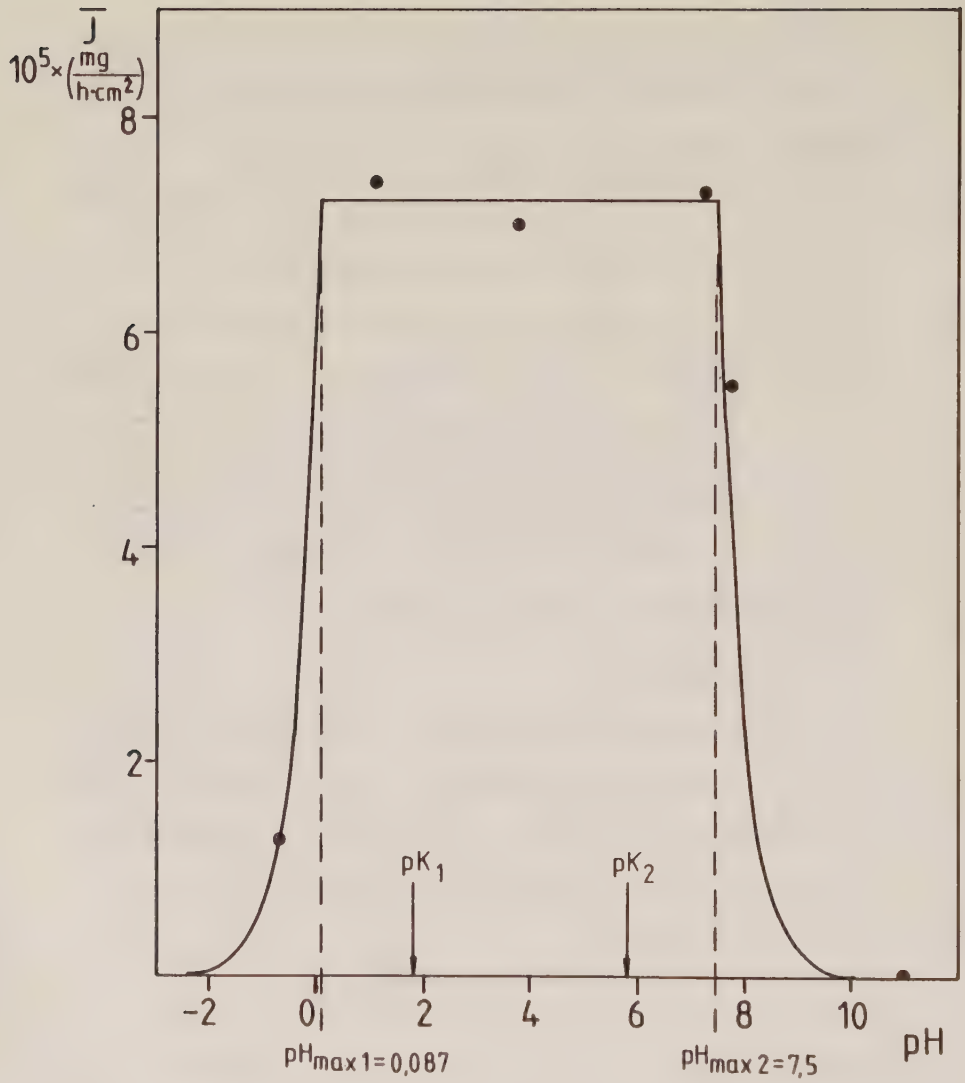


Abb. 30: Transportgeschwindigkeit von Carbutamid durch Siliconfolie in Abhängigkeit vom pH - Wert in Kompartiment I

Kompartiment I: 100 ml ges. Lösung mit Bodenkörper
Kompartiment II: 100 ml Boratpuffer pH 8,25 (I = 0,1)

● experimentelle Werte
—— berechnete Werte

Die für pH < 12 in den meisten Fällen leicht erhöhten Transportgeschwindigkeiten sind nicht eine Folge zusätzlicher Diffusion von Arzneistoffkationen, sondern durch experimentelle Schwankungen bedingt. Zusätzliche Diffusionsversuche, bei denen Dimetinden nur in protonierter Form im Donatorkompartiment vorliegt, zeigen weder für das Mono- noch Dikation innerhalb der bei den Tests eingehaltenen Versuchsdauer von ca. 3,5 Std. eine Penetration durch die Kunststoffolie.

Da der pH - Wert maximaler Löslichkeit bei pH 7,67 noch nicht unterschritten ist (vgl. 6.1.2), liegt im gesamten Untersuchungsbereich die Sättigungskonzentration der Base vor. Die Transportgeschwindigkeit verläuft dieser proportional (Gl. 14) und damit pH - unabhängig.

Eine weitere Untersuchung der Penetration bei niedrigeren pH - Werten war wegen des extremen Anstieges der Löslichkeit nicht mehr möglich.

5.2.3 Bedeutung für die Praxis

Für Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung sind Abgaben nach nullter Ordnung erwünscht (67). Diese läßt sich durch Anwendung von Arzneistoffsuspensionen erzielen. Bei der Entwicklung von entsprechenden Arzneiformen mit membrangesteuerter Freisetzung (z.B. Implantate, Inserte, Transdermale Therapeutische Systeme) (40) erreicht man bei dissozierenden Arzneistoffen diese konstante Abgabe auch dann, wenn aufgrund der pH - Verhältnisse schon große Anteile an Ionen gebildet werden. Die Spanne für eine pH - unabhängige

Tab. 28: Transportgeschwindigkeit von Dimetinden durch eine Ethylen-Vinylacetat-Copolymer-Folie (EVA-VEX) bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen in Kompartiment I

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

pH - Wert in Kompartiment I	$\bar{J}$*) 10^4 x (mg · min^{-1} · cm^{-2})
12	1,81
9,3	1,90
8,9	1,90
8,3	1,81
8,1	1,85
7,67	1,94

*) Mittelwert aus 2, bei pH 12 aus 6 Versuchen

Arzneistofffreisetzung reicht von pH - Werten, bei denen die Verbindung undissoziiert vorliegt, bis mindestens in den Bereich des pK_S - Wertes (für $c_{so} = c_s$ Anion bzw. Kation) und darüber hinaus (für $c_{so} < c_s$ Anion bzw. Kation). Letzteres ist als Normalfall zu betrachten, da i.a. die Löslichkeit von Arzneistoffsalzen deutlich höher liegt als die der undissoziierten Verbindung.

Damit liefert die Kenntnis des pK_s - Wertes bereits einen Anhaltspunkt für den oben diskutierten pH - Bereich. Eine 10-, 100- oder 1 000-fach höhere Löslichkeit des Ions gegenüber der undissoziierten Verbindung erweitert den Bereich der pH - unabhängigen Arzneistoffliberation entsprechend um 1, 2 oder 3 pH - Einheiten. Der Grenzwert, als pH_{max} bezeichnet, läßt sich berechnen nach (Ableitung s. C, Anhang 2):

für eine Base

$$pH_{max} = pK_S + \log (c_{so}/c_{s\ Kation}) \qquad (Gl.\ 41)$$

für eine Säure

$$pH_{max} = pK_S + \log (c_{s\ Anion}/c_{so}) \qquad (Gl.\ 42)$$

Die Kenntnis dieser Beziehungen ermöglicht auch dann die Aufrechterhaltung einer konstanten Freisetzung aus derartigen Arzneiformen, wenn aufgrund z.B. von Stabilitätsproblemen oder zur Sicherung bestimmter Hilfsstoffeigenschaften eine gezielte pH - Einstellung vorzunehmen ist.

Die Existenz der Basallöslichkeit über weite pH - Bereiche läßt sich darüber hinaus technologisch anderweitig ausnutzen, z.B. bei der direkten Applikation von Suspensionen, etwa am Auge (wäßrige Suspensionsaugentropfen) oder bei Suspensionsinjektionen (Einstellung physiologischer pH - Werte, ohne die Resorptionsgeschwindigkeit zu verändern).

5.3 Grenzflächenaktivität

Die zur Erklärung des unerwarteten Löslichkeits - pH - Profils von Dimetinden durchgeführten Messungen der Oberflächenspannung von Lösungen in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration belegen die oberflächenaktiven Eigenschaften der Base (vgl. Abb. 34). Eine kritische Mizellbildungskonzentration (cmc) konnte aufgrund der beschränkten Löslichkeit der freien Base nicht sicher festgestellt werden.
Nimmt man an, daß bei Vorliegen der Sättigungskonzentration die cmc bereits überschritten ist, dann sollten sich bei niedriger Arzneistoffkonzentration ($c < cmc$) größere Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten ergeben, wenn nur Monomere sich in die Membran verteilen und diese durchwandern. In Analogie zu den Verhältnissen, bei denen der Arzneistoff durch Tensidzusatz zum Teil solubilisiert vorliegt (2), sind somit relativ zur Sättigungskonzentration erhöhte $k_{I,II}$ - Werte zu erwarten, da unterhalb der cmc nur Monomere vorliegen (79, 121).
Bei den unter Sink - Bedingungen durchgeführten Diffusionsversuchen an drei Copolymeren, deren Verlauf in Abb. 31 dargestellt ist, betragen die Donatorkonzentrationen etwa 30% der Sättigungslöslichkeit der Base (Tab. 29). In allen Fällen liegt die diffundierte Arzneistoffmenge bei Versuchsende unterhalb 10%, bezogen auf die Ausgangsmenge in der Donatorphase. Die Auswertung erfolgt nach dem angegebenen Näherungsverfahren (2.1.2 Fall 3).
Die aus den Geradensteigungen (Abb. 31) ermittelten Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten $k_{I,II}$ sind in Tab. 29 den-

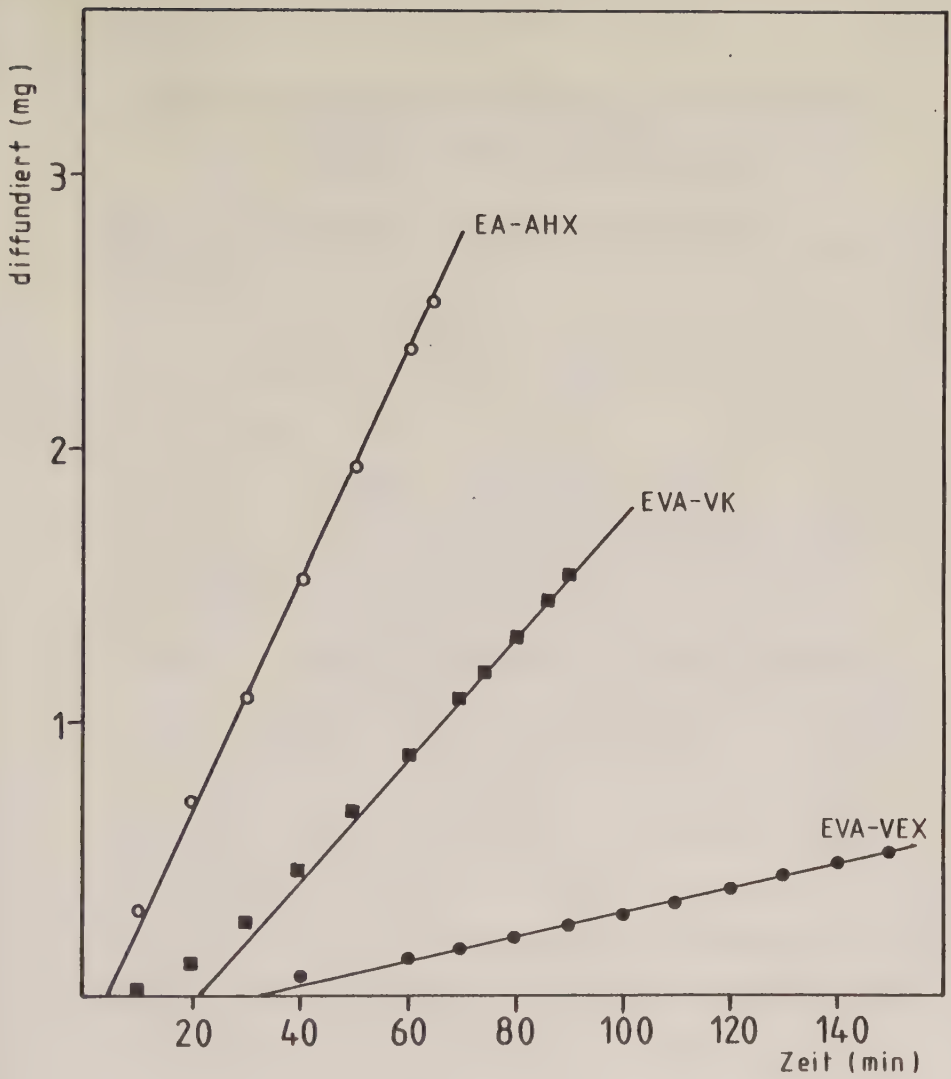


Abb. 31: Diffusion von Dimetinden aus ungesättigter Lösung durch Ethylen-Copolymer-Folien

Kompartiment I: 1 000 ml 0,05N NaOH (I = 0,1)
Konzentration s. Tab. 29
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Tab. 29: Diffusion von Dimetinden aus nicht gesättigter und gesättigter Lösung durch Ethylen-Vinylacetat- und Ethylen-Butylacrylat-Copolymer-Folien

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper bzw. 1000 ml ungesättigte Lösung; 0,05N NaOH (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Folie	Konz. in Komp. I	$k_{I,II}$	Konz. in Komp. I=c_{so}	$k_{I,II}$ *)
	10^4x(mol/l)	10^3x min^{-1}	10^4x(mol/l)	10^3x min^{-1}
EVA-VEX	2,62	0,59	7,85	0,56
EVA-VK	2,83	2,70	"	2,86
EA-AHX	2,55	5,72	"	6,30

*) s. Tab. 6

jenigen aus Versuchen mit gesättigter Lösung gegenübergestellt. Bei allen drei Membranen stimmen die Werte gut überein.

Zwei Gründe sind zur Erklärung denkbar. Wenn die Annahme zutrifft, daß die Sättigungslöslichkeit der Base größer ist als die kritische Mizellbildungskonzentration, dann müßte aus den Versuchsergebnissen der Schluß gezogen werden, daß sowohl Monomer als auch Assoziat in gleicher Weise zur Verteilung und Membrandiffusion befähigt sind.

Plausibler erscheint es, daß die kritische Mizellbildungskonzentration bei Vorliegen der Sättigungskonzentration noch nicht erreicht ist. In diesem Falle müssen sich die Transportgeschwindigkeiten den eingesetzten Konzentrationen proportional verhalten (34, 86, 105) bzw. die gleichen $k_{I,II}$ - Werte resultieren. Dies ist hier der Fall.

5.4 Kristalliner bzw. amorpher Zustand des Bodenkörpers

Neben der freien Base von Dimetinden wurde zur Herstellung der gesättigten Arzneistofflösungen in 0,05N NaOH auch das Dimetindenmaleat verwendet. Für den Stofftransport ergeben sich dadurch unerwartete Folgen: Bei Verwendung der maleathaltigen Lösungen resultieren erhöhte Transportgeschwindigkeiten. Wie die experimentellen Ergebnisse für das Ethylen-Vinylacetat-Copolymer EVA-VEX in Tab. 30 veranschaulichen, beträgt die Zunahme knapp 50%. Dieser Befund ist zunächst erstaunlich; er scheint im Widerspruch zu Gl. 35 zu stehen, nach der die Transportgeschwindigkeit im Fall von Suspensionen unabhängig von der Löslichkeit des Arzneistoffes im Donatorkompartiment ist.

Inspektion der Versuchsansätze ergibt, daß bei den aus Dimetindenmaleat hergestellten gesättigten Lösungen der Bodenkörper allerdings nicht kristallin, sondern in flüssig-öliger Form vorliegt. Die anwesenden Maleationen verhindern anscheinend eine Kristallisation der Base. Im Gegensatz dazu bleibt der Bodenkörper bei Verwendung der freien Base in fester, kristalliner Form bestehen.

Eine Überprüfung der Sättigungskonzentration der freien Base unter Einsatz des Maleates ergibt eine Steigerung der Basallöslichkeit um den Faktor 1,35 (Tab. 30). Die Erhöhung der Transportgeschwindigkeit von Dimetinden stellt somit eine direkte Folge der Veränderung des Aggregatzustandes des Bodenkörpers dar. Entsprechende Befunde sind beim Vergleich unterschiedlicher polymorpher Modifikationen zu erwarten.

Tab. 30: Einfluß von Na-Maleat auf Basallöslichkeit und Transportgeschwindigkeit von Dimetinden durch eine Ethylen-Vinylacetat-Copolymer-Folie (EVA-VEX)

Kompartiment I: 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH (I = 0,1)
Kompartiment II: 100 ml 0,1N HCl
F = 80 cm^2; Temp. 37°C

Komp. I	J_{c_s} $10^4 x(mg \cdot min^{-1} \cdot cm^{-2})$	c_{so} $10^4 x(mol/l)$	$\frac{J_2}{J_1}$	$\frac{c_{so1}}{c_{so2}}$
ohne Maleat (1)	1,61	7,85		
			1,47	1,35
mit Maleat (2)	2,36	10,61		

6. Untersuchungen zu Arzneistoffeigenschaften

6.1 Löslichkeits - pH - Profile von Dimetinden und Liothyronin; Oberflächenaktivität

Kramer und Flynn (61) leiteten am Beispiel sekundärer Amine mathematische Beziehungen ab, die die Berechnung der Wasserlöslichkeit schwacher Säuren bzw. Basen bei beliebigem pH - Wert ermöglichen. Die pH - abhängige Löslichkeit einer Säure (Base) c_s^{pH} setzt sich dabei zusammen aus der Summe der Konzentrationen von gelöstem, nicht dissoziiertem Arzneistoff c_{so} (= Basallöslichkeit (17) und von gelöstem, dissoziiertem Arzneistoff entsprechend dem Dissoziationsgleichgewicht (61, 75)*).

Wie vorangegangene Untersuchungen an Carbutamid gezeigt haben (75), lassen sich experimentelle Löslichkeits - pH - Profile schwacher Säuren und Basen mathematisch gut beschreiben, wenn Basallöslichkeit, Löslichkeitsprodukte der gebildeten Salze und die Dissoziationskonstanten bekannt sind.

---

*) Säure: $c_s^{pH} = c_{so} (1 + 10^{pH-pK})$ (Gl. 43)

für $pH \leq pH_{max}$

Base: $c_s^{pH} = c_{so} (1 + 10^{pK-pH})$ (Gl. 44)

für $pH \geq pH_{max}$

pH_{max} ist der pH - Wert, an dem maximale Löslichkeit erreicht ist ($c_{so} + c_{sIon}$).

Bei der Bezeichnung pK handelt es sich grundsätzlich um pK_s - Werte.

6.1.1 Mathematische Ableitung

Für Arzneistoffe mit zwei oder mehr Dissoziationsstufen ist eine mathematische Formulierung der pH - abhängigen Löslichkeit aus der Literatur nicht bekannt, läßt sich aber mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes ableiten.

Eine zweibasige Säure HAH dissoziiert in wäßriger Lösung:

$$(HAH) \rightleftharpoons_{K_1} (HA^-) + (H^+) \qquad \text{(Gl. 45)}$$

$$(HA^-) \rightleftharpoons_{K_2} (A^{2-}) + (H^+) \qquad \text{(Gl. 46)}$$

Betrachtet man die erste Dissoziationsstufe, so gilt nach Gl. 43 für die pH - abhängige Sättigungslöslichkeit

$c_s^{pH} = (HAH) + (HA^-)$, wobei $(HAH) = c_{so}$.

Unterscheiden sich K_1 und K_2 um weniger als 10^{-6} , so erhöht sich im entsprechenden pH - Bereich die Sättigungslöslichkeit um die Konzentration des im zweiten Dissoziationsgleichgewicht gebildeten Dianions A^{2-}:

$$c_s^{pH} = c_{so} + (HA^-) + (A^{2-}) \qquad \text{(Gl. 47)}$$

Kenntnis über (HA^-) und (A^{2-}) ist durch die beiden Dissoziationsgleichgewichte Gl. 45 und 46 zu erhalten*); für c_s^{pH} ergibt sich:

$$c_s^{pH} = c_{so} \left[1 + 10^{pH-pK_1} \left(1 + 10^{pH-pK_2}\right)\right] \qquad \text{(Gl. 48)}$$

Gl. 48 beschreibt die Löslichkeitskurve ebenfalls, wenn nur das erste Dissoziationsgleichgewicht betroffen ist, da für pH - Werte < pK_1 der Ausdruck (10^{pH-pK_2}) praktisch Null wird.

---

*) Ableitung siehe C, Anhang 1

Die Ableitung für eine zweisäurige Base lautet dementsprechend:

$$c_s^{pH} = c_{so} \; [1 + 10^{pK_2 - pH} \; (1 + 10^{pK_1 - pH})] \quad \text{(Gl. 49)}$$

6.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Am Beispiel des amphoteren Liothyronins und des basischen Dimetindens werden die experimentellen c_s^{pH} - Werte erstellt und den theoretischen Löslichkeiten gegenübergestellt. Dabei liegt im pH - Bereich mit der geringsten Löslichkeit von Liothyronin (Basallöslichkeit) diese Verbindung als Zwitterion vor. Die Sättigungskonzentration des Zwitterions beträgt $c_{so} = 6{,}26 \cdot 10^{-6}$ mol/l, seine Makro - Dissoziationskonstanten sind $pK_1 = 1{,}9$, $pK_2 = 7{,}9$ und $pK_3 = 9{,}0$ (vgl. 6.3). Als isoelektrischer Punkt ergibt sich $pH_i = 4{,}9$. Bei pH - Werten > 4,9 liegt die COOH-Gruppe praktisch vollkommen dissoziiert vor; das entstandene Carboxylat - Anion verhält sich wie eine zweibasige Säure, da im alkalischen Bereich sowohl die NH_3^+ - als auch die phenolische Gruppe Protonen abgeben. Für Dimetinden lassen sich pK - Werte für den Pyridinstickstoff mit $pK_1 = 4{,}4$ und für die tertiäre Aminogruppe mit $pK_2 = 9{,}0$ (vgl. 6.2) sowie die Basallöslichkeit $c_{so} = 7{,}85 \cdot 10^{-4}$ mol/l ermitteln.

Liothyronin

Da sich in pH - Bereichen < 4,9 das Zwitterion wie eine schwache Base verhält, kann die Berechnung der pH - abhängigen Löslichkeit von Liothyronin im sauren Bereich für $pH \geq pH_{max}$ nach Gl. 44 durchgeführt werden. Die erhaltene

theoretische Löslichkeitskurve (durchgezogene Linie in Abb. 32) deckt sich gut mit den experimentellen Werten (Abb. 32 und Tab. 31). Lediglich für pH = - 0,1 unterscheiden sich experimenteller und errechneter c_s^{pH} - Wert. Dies weist darauf hin, daß die maximale Sättigungslöslichkeit des Liothyroninkations*) bereits erreicht ist.
Aus dem Schnittpunkt von aufsteigender und horizontaler Kurve (Abb. 32) ergibt sich der pH_{max} = 0,17 (Berechnung s. C, Anhang 2). Berechnet man entsprechend Gl. 48 das Löslichkeits - pH - Profil für das zwitterionische, amphotere Liothyronin für pH - Werte > 4,9 (durchgezogene Linie in Abb. 32), so lassen sich die experimentell ermittelten Sättigungslöslichkeiten wiederum gut beschreiben (Abb. 32, zunächst Bildung von Isomeren, dann Obergang zum Dianion).
Die nach Gl. 48 berechneten c_s^{pH} - Werte sind in Tab. 31 den gemessenen gegenübergestellt. Legt man dagegen Gl. 43 der theoretischen Löslichkeitskurve zugrunde, treten große Abweichungen gegenüber den experimentellen Befunden auf (Abb. 32, gestrichelte Kurve). Die anfänglich noch relativ gute Übereinstimmung läßt sich mit der nur sehr geringen Konzentration an schon gebildetem Dianion erklären.
Mit steigenden pH - Werten nimmt die Abweichung der experimentellen Werte von der theoretischen Kurve durch die steigende Menge an Dianionen immer mehr zu (Tab. 31). Daraus

---

*) Die Löslichkeit des Kations (61, 75) bestimmt den horizontalen Kurvenast. In diesem pH - Bereich ($pH \leq pH_{max}$) gilt:

$$c_s^{pH} = c_{sKation} (1 + 10^{pH-pK_1}) \qquad \text{(Gl. 50)}$$

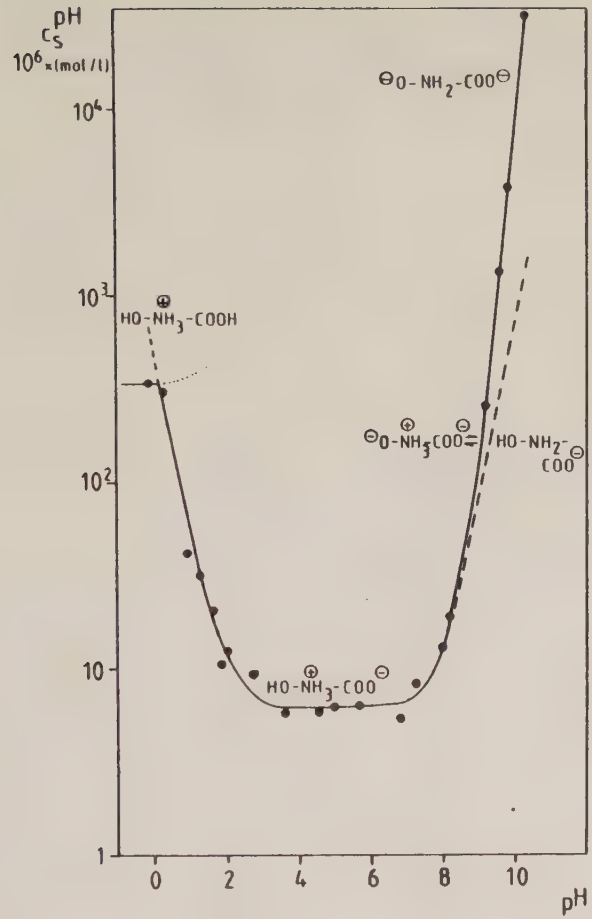


Abb. 32: Löslichkeits - pH - Profil von Liothyronin

(Die jeweils allein oder überwiegend vorliegenden Formen sind bei den entsprechenden pH - Werten eingezeichnet)
Temp. 37°C; I = 0,1
● experimentelle Werte
—— berechnet nach Gl. 48 für pH > 4,9 bzw. nach Gl. 44 für pH < 4,9
---- berechnet nach Gl. 43

Tab. 31: Experimentelle und berechnete Sättigungslöslichkeiten c_s^{pH} von Liothyronin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

$c_{so} = 6{,}26 \cdot 10^{-6}$ mol/l; I = 0,1; Temp. 37°C

pH - Wert der ges. Lösung	exp. c_s^{pH} 10^6 x (mol/l)	ber. c_s^{pH} [1] 10^6 x (mol/l)	ber. c_s^{pH} [2] 10^6 x (mol/l)
- 0,1	337,53	632,46	340,9
0,168	-	344,1	343,8
0,25	304,73	285,98	
0,96	41,74	60,80	
1,27	31,01	32,97	
1,59	20,28	19,05	
1,84	10,73	13,45	
2,01	12,52	11,12	
2,77	9,54	7,11	
3,57	5,96	6,40	
4,52	5,96	6,28	
4,94	6,56	6,27	6,27
5,7	6,56	6,30	6,30
6,80	5,37	6,76	6,76
7,26	8,35	7,72	7,70
7,89	13,72	12,86	12,38
8,5	35,78	39,07	31,19
9,26	257,92	410,8	149,72
9,57	1 386,49	1 387,0	299,16
9,82	3 887,39	3 968,0	527,11
10,27	31 606,03	28 810,0	1 474,22

1) nach Gl. 44 bzw. 48 für pH - Werte > 4,9

2) nach Gl. 43

kann der Schluß gezogen werden, daß Gl. 43 bei jeder weiteren Dissoziationsstufe um jeweils einen Term erweitert werden muß, um den tatsächlichen Verhältnissen gerecht zu werden (vgl. Gl. 48).
Ein zweiter pH_{max} im alkalischen pH - Bereich, wie er für amphotere Substanzen zu erwarten ist (75), läßt sich für Liothyronin aufgrund seiner extrem hohen Löslichkeit im stark Alkalischen experimentell nicht mehr ermitteln.

Mit Hilfe von Gl. 47 und 48 lassen sich zwar die jeweiligen Konzentrationen an Zwitterion, Isomerengemisch und Dianion sowie deren Summe errechnen, die Lage des Isomerengleichgewichtes kann aber erst mit Kenntnis der entsprechenden Mikrokonstanten bestimmt werden (vgl. 6.3).

Dimetinden

Der aufsteigende Ast des Löslichkeits - pH - Profils für Dimetinden läßt sich analog zum Liothyronin entsprechend Gl. 49 für zweisäurige Basen aus der Basallöslichkeit und den pK - Werten errechnen. In Abb. 33 sind das theoretische Löslichkeits - pH - Profil und die experimentell ermittelten Sättigungskonzentrationen von Dimetinden dargestellt. Wie auch aus Tab. 32 ersichtlich, entsprechen sich experimentelle und berechnete Werte im pH - Bereich > 8. Bei pH - Werten < 8 weichen die experimentellen Befunde immer stärker von der theoretischen Kurve ab, obwohl die Bildung des Dianions durch Gl. 49 berücksichtigt wird.
Die starke Erhöhung der Löslichkeit über die theoretisch erwarteten Werte muß durch einen zusätzlichen Effekt, z.B. Assoziatbildung (100) bedingt sein.

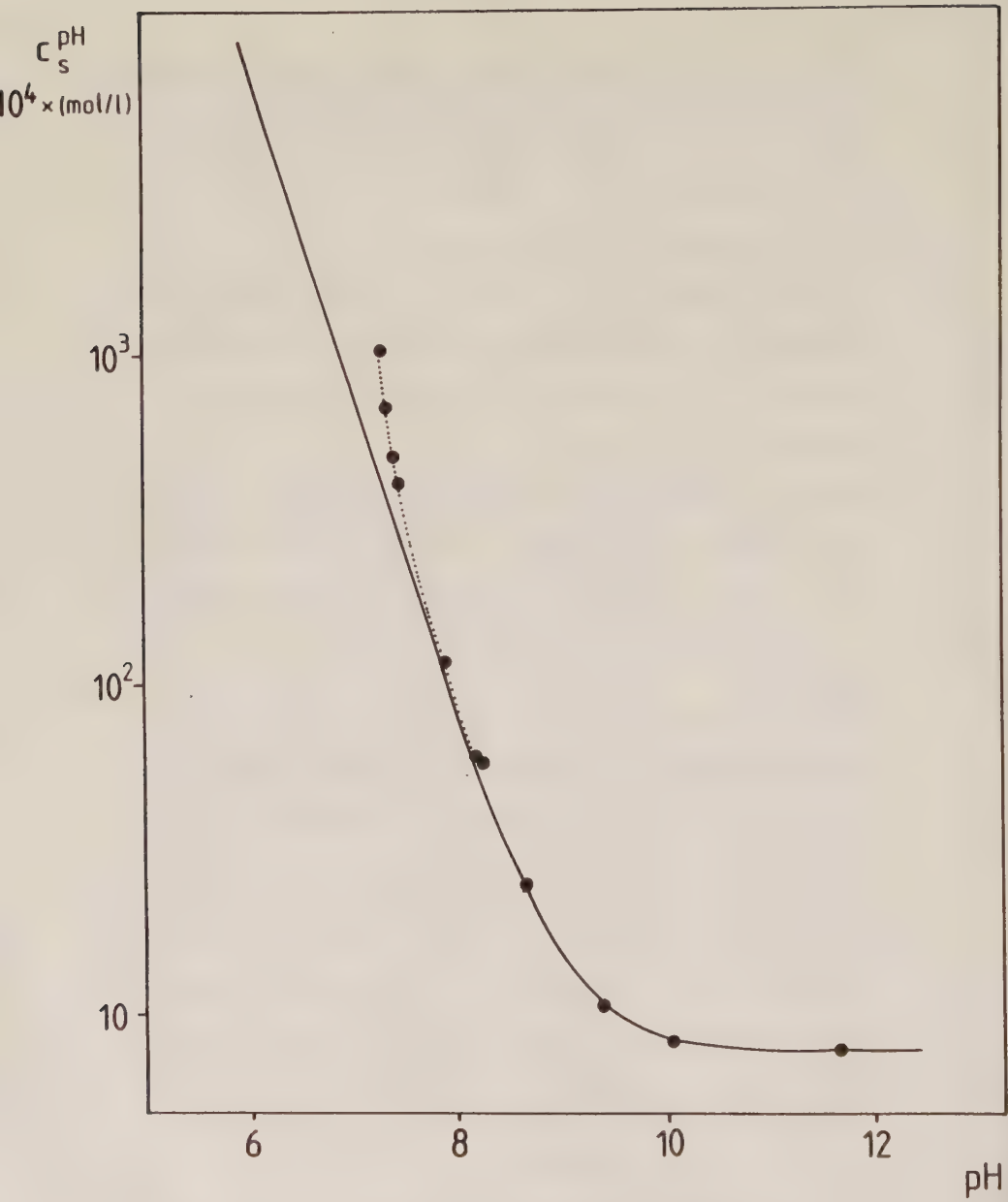


Abb. 33: Löslichkeits - pH - Profil von Dimetinden

Temp. 37°C; I = 0,1

● experimentelle Werte

—— berechnet nach Gl. 49

Tab. 32: Experimentelle und berechnete Sättigungslöslichkeiten c_s^{pH} von Dimetinden in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

$c_{so} = 7{,}85 \cdot 10^{-4}$ mol/l; I = 0,1; Temp. 37°C

pH - Wert der ges. Lösung	exp. c_s^{pH} 10^4 x (mol/l)	ber. c_s^{pH} *) 10^4 x (mol/l)
10,03	8,16	8,58
9,37	10,25	11,20
8,66	24,70	25,02
8,22	58,09	55,15
8,205	59,71	56,80
7,89	118,06	109,0
7,46	408,08	280,2
7,41	498,16	313,4
7,34	693,33	367,0
7,29	1 038,62	410,9
6,4	-	3 163,0
5,4	-	34 376,0

*) nach Gl. 49

Zur Prüfung dieser Möglichkeit erfolgte Untersuchung der Oberflächenspannungen bei verschiedenen pH - Werten (pH 12 = 100% undissoziierter Arzneistoff, pH 7,4 = 97% Monokation, pH 1 = 100% Dikation). Wie aus Abb. 34 ersichtlich, zeigt das Dikation des Dimetindens (pH = 1) keine Tendenz zur Erniedrigung der Oberflächenspannung, Assoziatbildung kann damit ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu nimmt die Oberflächenspannung bei pH 7,4 und pH 12 mit zunehmender Arzneistoffkonzentration ab, d.h. sowohl freie Base als auch Monokation dürften Assoziate bilden. Die Oberflächenspannungen für die Lösungen des Monokations mit Konzentration > $1{,}76 \cdot 10^{-3}$ mol/l erreichen konstante Werte. Die kritische Mizellbildungskonzentration des Monokations läßt sich etwa mit cmc = $0{,}4 \cdot 10^{-3}$ mol/l angegeben. Die Abnahme der Oberflächenspannung für die freie Base in Abhängigkeit von der Konzentration zeigt ähnliches Verhalten, läßt aber wegen der niedrigen Basallöslichkeit eine Bestimmung der cmc nicht zu.

Einen weiteren Hinweis auf die Assoziatbildung eines Stoffes liefert die Konzentrationsabhängigkeit seines Verteilungskoeffizienten VK (15). In Tab. 33 sind die ermittelten scheinbaren Verteilungskoeffizienten VK' für Dimetindenbase, Monokation und Dikation aufgeführt. Für die ersten beiden Spezies ergeben sich variable Verteilungsverhältnisse. Beim Dikation kann keine Verteilung in die Lipidphase festgestellt werden. Aus Tab. 33 ist allerdings zu ersehen, daß mit steigender Arzneistoffkonzentration der VK' - Wert zunimmt. Somit muß mit wachsender Assoziation in der organischen Phase

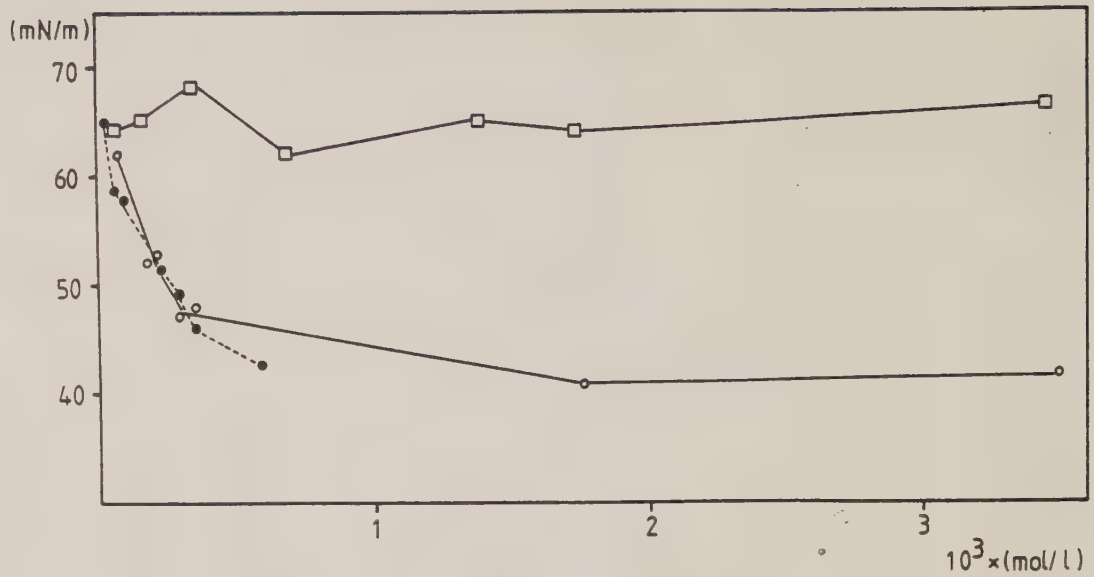


Abb. 34: Oberflächenspannungen von Dimetindenlösungen bei verschiedenen pH - Werten in Abhängigkeit von der Konzentration

□ pH 1 (Dikation 100%); ○ pH 7,4 (Monokation 97%); ● pH 12 (freie Base 100%)

Tab. 33: Scheinbare Paraffin/Wasser - Verteilungskoeffizienten VK' von Dimetinden

Volumen$_{org\ bzw.\ w}$ = 25 ml; I = 0,1; Temp. 37°C; Schüttelzeit 24 Std.

	VK'	eingesetzte Konzentration[4] 10^4 x (mol/l)
freie Base[1]	274	6,84
	160	3,42
	146	1,37
Monokation[2]	9,65	27,6
	8,2	5,52
Dikation[3]	n.m.	34,8
	n.m.	17,4

1) lipophile Phase: dünnflüssiges Paraffin
wäßrige Phase : 0,02N NaOH

2) lipophile Phase wie 1)
wäßrige Phase : Phosphat - Puffer pH 7,4

3) lipophile Phase wie 1)
wäßrige Phase : 0,1N HCl

4) in wäßriger Phase

gerechnet werden, die die Assoziation in der wäßrigen Phase übersteigt. Der Obertritt speziell des Monokations in die Paraffin - Phase deutet auf Ionenpaarbildung (72) hin.

6.2 Dissoziationskonstanten von Dimetinden

Zur Berechnung eines vollständigen Löslichkeits - pH - Profiles ist Kenntnis von der Sättigungskonzentration des Ions c_{sIon}, von Basallöslichkeit c_{so} und von den Dissoziationskonstanten der betreffenden Verbindung erforderlich. Diese werden experimentell bei der Ionenstärke I = 0,11 ermittelt.

Die Bestimmung der pK - Werte von Dimetinden erfolgt potentiometrisch nach der Differenzmethode von Parke und Davis (93). Abb. 35 zeigt die Kurven der potentiometrischen Titration für Haupt- und Blindversuch. Um beide basischen Gruppen des Arzneistoffes erfassen zu können, muß der Verlauf der Titrationskurven bis ins stark alkalische Milieu verfolgt werden. Es erfolgt dabei solange Ausfällung der freien Base, bis ihre Basallöslichkeit erreicht ist.
Aus Haupt- und Blindversuch ergibt sich die Differenzkurve (Abb. 36) als Beziehung zwischen pH - Wert und Ionisationsgrad von Dimetinden, deren theoretischer Verlauf sich berechnen läßt (64, 68, 93) und deren Wendepunkt dem pK - Wert entspricht.
Trotz Ausfällung während der Titration kann mit Hilfe der theoretisch aufgestellten Kurve die Bestimmung von pK_2 durchgeführt werden (68). Die bei 37°C ermittelten pK - Werte für Dimetinden ergeben: pK_1 = 4,4; pK_2 = 9,0. Hierbei ist pK_1 dem Pyridin-, pK_2 dem Aminostickstoff zuzuordnen.

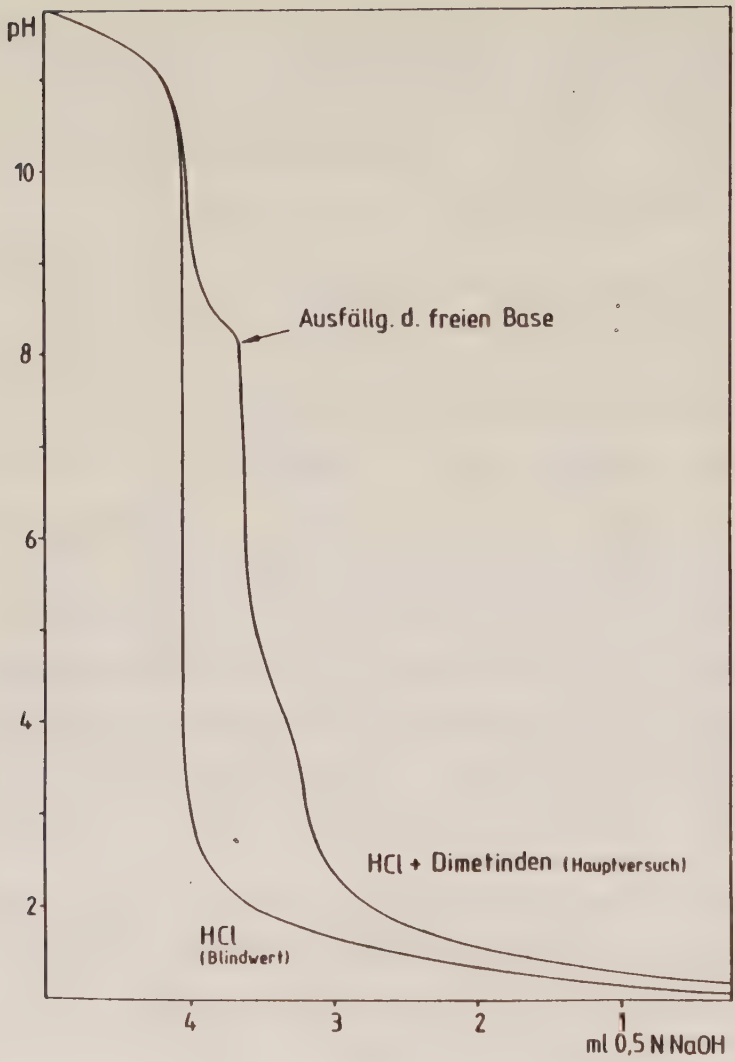


Abb. 35: Potentiometrische Titration von Dimetinden bei 37°C

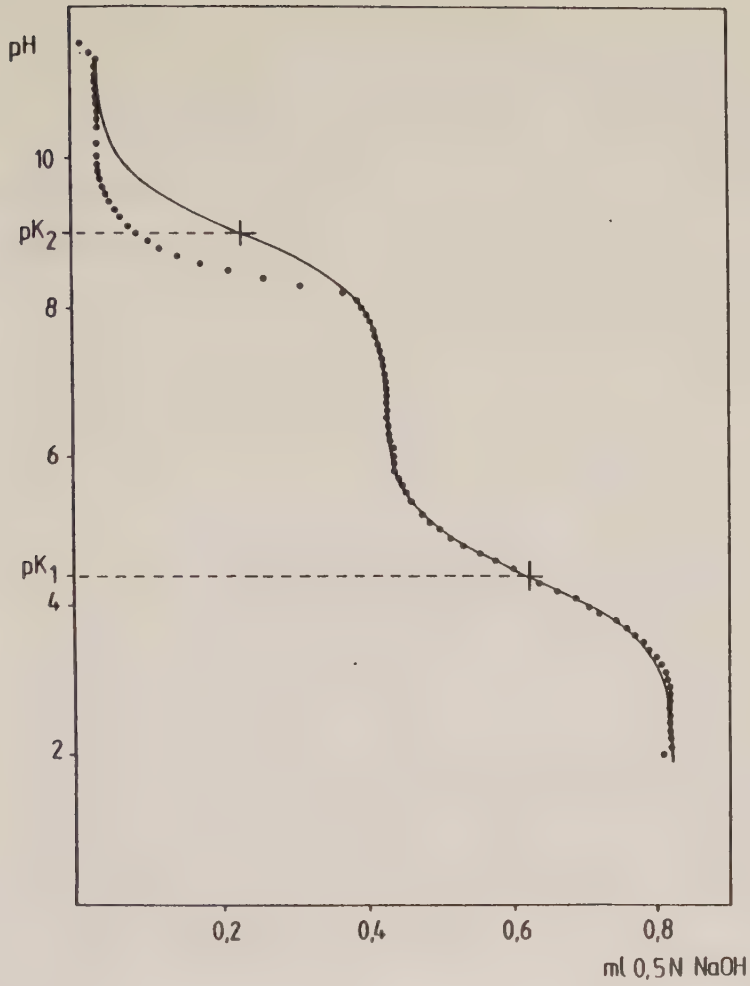
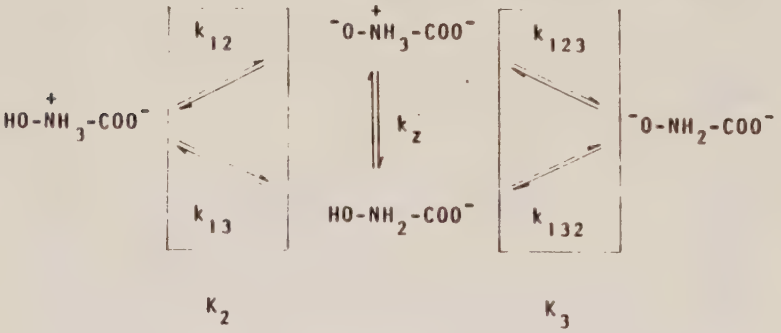


Abb. 36: Differenzkurve für Dimetinden

• experimentelle Punkte; —— theoretischer Verlauf

6.3 Makro- und Mikrokonstanten für das zwitterionische Liothyronin

Bei Liothyronin gehört der pK_1 zur Carboxylgruppe, während das Dissoziationsverhalten bei schwach sauren bzw. neutralen pH - Werten nicht eindeutig der phenolischen Hydroxylgruppe bzw. der Aminogruppe zugeordnet werden kann. Folgendes Schema veranschaulicht die dabei entstehenden Formen:



Die mit k benannten Gleichgewichtskonstanten stellen Mikrokonstanten dar*). Aus dem obigen Schema geht hervor, daß eine herkömmliche Titration, bei der der pH - Wert als Funktion der von der HO- und der NH_3^+-Gruppe abdissoziierten Protonen bestimmt wird, nicht direkt die Mikrokonstanten,

---

*) Die letzte Ziffer des Index (44) bezeichnet immer die saure Gruppe, die das Proton abgibt, während die vorausgehenden Ziffern Gruppen kennzeichnen, die bereits dissoziiert vorliegen. Die Ziffern 1, 2, 3 symbolisieren die Carboxyl-, Hydroxyl- und Ammoniumgruppe des Liothyronins.

sondern die beiden Makrokonstanten K_2 und K_3 liefert, in denen die Mikrokonstanten enthalten sind. Die Beziehung zwischen Mikro- und Makrokonstanten gibt Edsall (25) an*).

Das experimentelle Löslichkeits - pH - Profil von Liothyronin im alkalischen Bereich läßt sich nur mit Kenntnis der beiden Makrokonstanten K_2 und K_3 berechnen. Da sich für Liothyronin aufgrund seiner schlechten Löslichkeiten nur pK_3 potentiometrisch bestimmen läßt, muß pK_2 aus seinen Mikrokonstanten ermittelt werden.

6.3.1 Theoretische Grundlagen

Zur Bestimmung der Mikrokonstanten muß zwischen den beiden Formen $^{-}O\text{-}NH_3^{+}\text{-}COO^{-}$ und $HO\text{-}NH_2\text{-}COO^{-}$ unterschieden werden. Dies geschieht spektralphotometrisch, da hier nur die Dissoziation der phenolischen Gruppe erfaßt wird (25, 64). Voraussetzung für eine solche Bestimmung ist, daß eine saure Gruppe im Molekül in ihrem UV - Absorptionsspektrum einen signifikanten Unterschied zu ihrer korrespondierenden Base aufweist und die anderen funktionellen Gruppen im Molekül das Spektrum praktisch nicht beeinflussen.

---

*) $K_2 = k_{12} + k_{13}$ (Gl. 51)

$$\frac{1}{K_{3'}} = \frac{1}{k_{123}} + \frac{1}{k_{132}} \quad \text{(Gl. 52)}$$

$$K_2 \cdot K_3 = k_{12} \cdot k_{123} = k_{13} \cdot k_{132} \quad \text{(Gl. 53)}$$

In Abb. 37 sind die Spektren von Ljothyronin bei verschiedenen pH - Werten aufgezeichnet. Mit der Dissoziation der phenolischen OH-Gruppe verschiebt sich das Absorptionsmaximum von 293 nm (saures Milieu) nach 320 nm (basisches Milieu). Die Dissoziation der NH_3^+-Gruppe beeinflußt das Spektrum des undissoziierten Phenols nicht (64, 80). Um 320 nm ist der molare Extinktionskoeffizient praktisch Null für alle Formen, in denen die OH-Gruppen undissoziiert vorliegen. Dagegen ist er groß für alle Formen, in denen die Phenolatgruppe zu finden ist. Man kann eine Funktion α_{OH} definieren, die den Anteil aller dissoziierten phenolischen OH-Gruppen an der Gesamtzahl darstellt (25).

$$\alpha_{OH} = \frac{\text{Konzentration aller Moleküle mit } O^-}{\text{Gesamtkonzentration}} \qquad \text{(Gl. 54)}$$

$$\alpha_{OH} = \frac{(^-O\text{-}NH_3^+\text{-}COO^-)+(^-O\text{-}NH_2\text{-}COO^-)}{(HO\text{-}NH_3^+\text{-}COO^-)+(HO\text{-}NH_2\text{-}COO^-)+(^-O\text{-}NH_3^+\text{-}COO^-)+(^-O\text{-}NH_2\text{-}COO^-)} \qquad \text{(Gl. 55)}$$

$$\alpha_{OH} = \frac{k_{12}/(H^+) + k_{12} \cdot k_{123}/(H^+)}{1 + (k_{12} + k_{13}) / (H^+) + k_{12} \cdot k_{123} / (H^+)} \qquad \text{(Gl. 56)}$$

Analog der Beziehung zwischen dem Dissoziationsgrad und der Dissoziationskonstanten K für eine schwache Säure läßt sich auch eine Beziehung M_{OH}*) für die gesamte phenolische Protolyse in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration ableiten:

$$M_{OH} = \frac{(H^+) \cdot \alpha_{OH}}{1 - \alpha_{OH}} = \frac{k_{12}\,(H^+) + k_{13} \cdot k_{132}}{(H^+) + k_{13}} \qquad \text{(Gl. 57)}$$

---

*) Die Funktion M_{OH} wäre gleich der Dissoziationskonstanten der phenolischen OH-Gruppe, wenn letztere unabhängig von der NH_3^+-Gruppe dissoziieren würde ($k_{12} = k_{132}$).

Logarithmiert:

$$pM_{OH} = pH - \log \frac{\alpha_{OH}}{1-\alpha_{OH}} = - \log \frac{k_{12}(H^+)+k_{13}\cdot k_{132}}{(H^+)+k_{13}} \qquad \text{(Gl. 58)}$$

Nach Gl. 58 gilt:

im sauren Bereich für $\alpha_{OH} \rightarrow 0$ bzw. $(H^+) \rightarrow \infty$: $pM_{OH} = pk_{12}$

im alkal. Bereich für $\alpha_{OH} \rightarrow 1$ bzw. $(H^+) \rightarrow 0$: $pM_{OH} = pk_{132}$

für $\alpha_{OH} = 0{,}5$: $pM_{OH} = pH$; an diesem Punkt

folgt aus Gl. 57: $k_{13} = \dfrac{(H^+)[k_{12}-(H^+)]}{(H^+)-k_{132}}$

Trägt man also in einem Diagramm pM_{OH} gegen α_{OH}*) auf, erhält man eine Kurve, welche bei $\alpha_{OH} = 0$ die Mikrokonstante pk_{12} und bei Extrapolation für $\alpha_{OH} = 1$ als Grenzwert pk_{132} ergibt.

---

*) Experimentell läßt sich α_{OH} für Liothyronin aus den Extinktionsänderungen, die sich bei einer bestimmten Wellenlänge für verschiedene pH - Werte ergeben, folgendermaßen berechnen (25):

$$\alpha_{OH} = \frac{E_{pH} - E_o}{E_{max} - E_o} \qquad \text{(Gl. 59)}$$

E_{max} = maximale Extinktion des Dianions bei pH - Werten > 12

E_o = Extinktion des Zwitterions identisch mit Spektrum des Carboxylations bei pH 1

E_{pH} = Extinktion bei verschiedenen pH - Werten

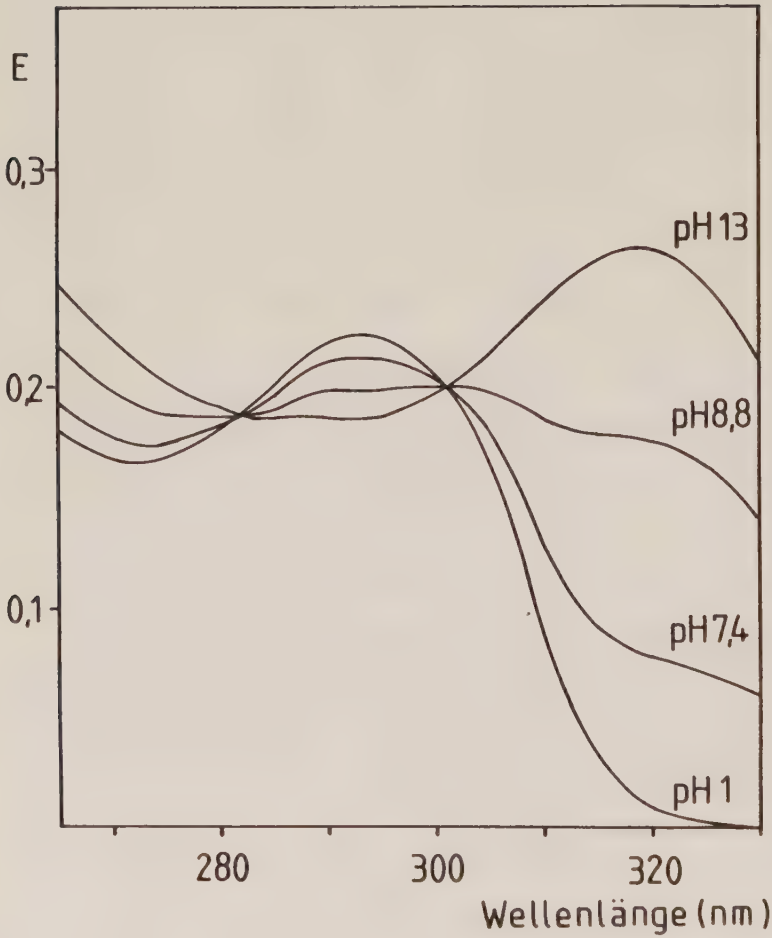


Abb. 37: UV - Spektren von Liothyronin - HCl in Abhängigkeit vom pH - Wert

$5{,}88 \cdot 10^{-5}$ mol/l; I = 0,1

6.3.2 Auswertung der experimentellen Befunde

Die Ergebnisse der experimentellen Befunde der Funktion pM_{OH} für Liothyronin bei zwei Temperaturen (20°C und 37°C) sind in Abb. 38 aufgeführt. Aus den experimentellen Werten läßt sich zunächst pk_{12} ($\alpha = 0$) bestimmen, ebenfalls die Größe für pM_{OH} bei $\alpha = 0{,}5$.

Eine Extrapolation von pk_{132} kann nur schätzungsweise vorgenommen werden, da die Funktion pM_{OH} im Bereich ($0{,}9 < \alpha < 1$) sehr empfindlich auf kleine Fehler im α_{OH} - Wert reagiert.

Eine genauere Aussage ergibt sich mit Hilfe der Beziehungen

$$k_{12} \cdot k_{123} = k_{13} \cdot k_{132} \text{ und } \frac{1}{K_3} = \frac{1}{k_{123}} + \frac{1}{k_{132}} \quad ^{*)}$$

. Danach wird k_{13} nach Gl. 57 errechnet.

Mit Hilfe der erhaltenen Mikrokonstanten läßt sich eine theoretische Kurve entsprechend Gl. 58 konstruieren. Durch Änderung der Mikrokonstanten in kleinsten Bereichen läßt sich die beste Anpassung an die experimentellen Punkte suchen (Abb. 38).

Ein Vergleich von pk_{12} - und pk_{132} - Werten bei z.B. 37°C zeigt (Tab. 34), daß eine positive Ladung an der Aminogruppe den pK - Wert der phenolischen OH-Gruppe um 0,49 Einheiten verringert, d.h. die Hydroxylgruppe wird saurer. Eine Ioni-

---

*) Die mit Hilfe dieser beiden Gleichungen errechneten Werte für k_{123} sollten übereinstimmen. Ist das nicht der Fall, wird unter Beibehalten der extrapolierten Werte für pk_{12} und pM_{OH} für $\alpha = 0{,}5$ der pk_{132} - Wert solange in kleinsten Bereichen variiert, bis auf beiden Rechenwegen der gleiche k_{123} - Wert resultiert.

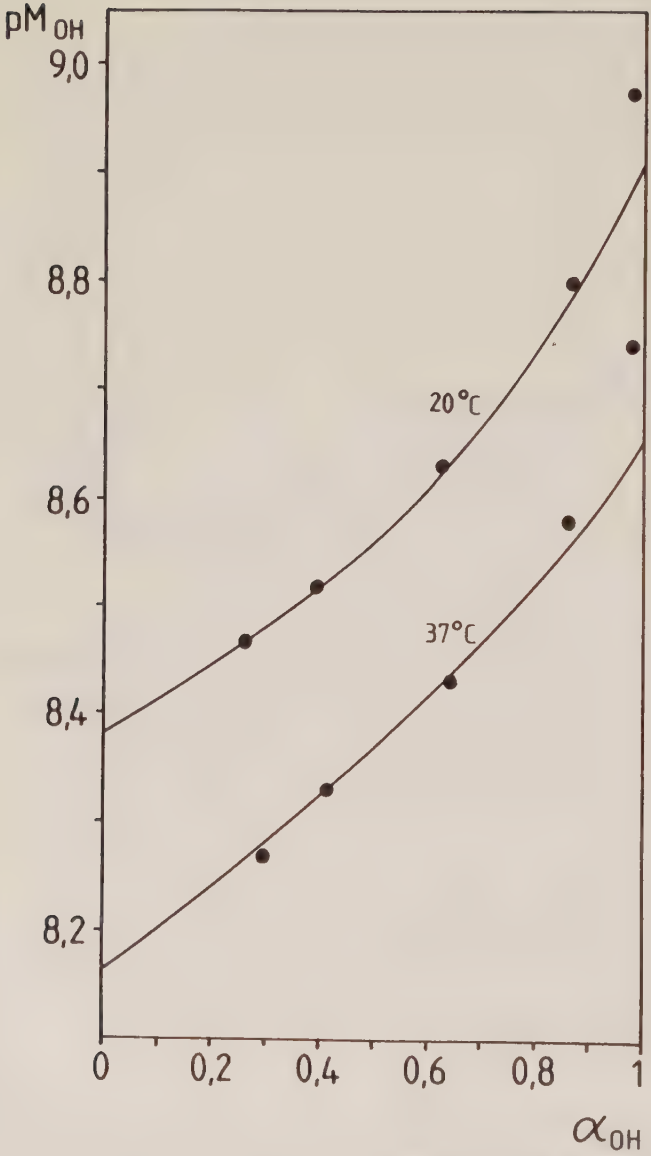


Abb. 38: pM_{OH}/α_{OH} - Diagramm für Liothyronin

$5{,}76 \cdot 10^{-5}$ mol/l; Temp. 20°C und 37°C

● experimentelle Punkte

—— mit ermittelten Mikrokonstanten berechnete pM_{OH} - Funktion

sation der Hydroxylgruppe andererseits vermindert den Säurecharakter der NH_3^+-Gruppe: $pk_{123} > pk_{13}$. Der elektrostatische Effekt ist jedoch in beiden Fällen gleich (80):

$$pk_{123} - pk_{13} = pk_{132} - pk_{12} = 0{,}49$$

Die Makro- und Mikrokonstanten erlauben die Berechnung der relativen Konzentrationen für alle Formen von Liothyronin bei verschiedenen pH - Werten (Abb. 39). Das Verhältnis k_z der Konzentrationen der beiden Isomeren $^-O - NH_3^+ - COO^-$ und $HO - NH_2 - COO^-$ ist gegeben durch $k_z = \frac{k_{12}}{k_{13}}$ (Tab. 34).

Nach Burger (17) ließ sich für Liothyronin der pK_1 aus den pH - abhängigen Löslichkeiten bestimmen. Die Auftragung von $\log \left(\frac{c_s^{pH}}{c_{so}} - 1 \right)$ gegen die Wasserstoffionenkonzentration ergibt eine Gerade mit der Steigung -1, aus der sich der $pK_1 = 1{,}9$ für die Dissoziation der COOH-Gruppe graphisch ermitteln läßt (Abb. 40).

6.3.3 Temperaturabhängigkeit der pK - Werte von Liothyronin

Die Dissoziation von Liothyronin wurde zusätzlich auch bei 20°C untersucht. Trägt man die bei 20°C erhaltenen Daten ebenfalls in ein pM_{OH} / α_{OH} - Diagramm ein, so erkennt man, daß die Mikrokonstanten durch die Temperaturänderungen beeinflußt werden (Abb. 38, Tab. 34). Ein Vergleich zeigt, daß mit steigender Temperatur die Makrokonstanten kleiner werden. Dies steht in Obereinstimmung damit, daß mit Temperaturerhöhung Phenole saurer und Stickstoffbasen schwächer basisch werden (1). Die potentiometrische Bestimmung für pK_3 ergibt

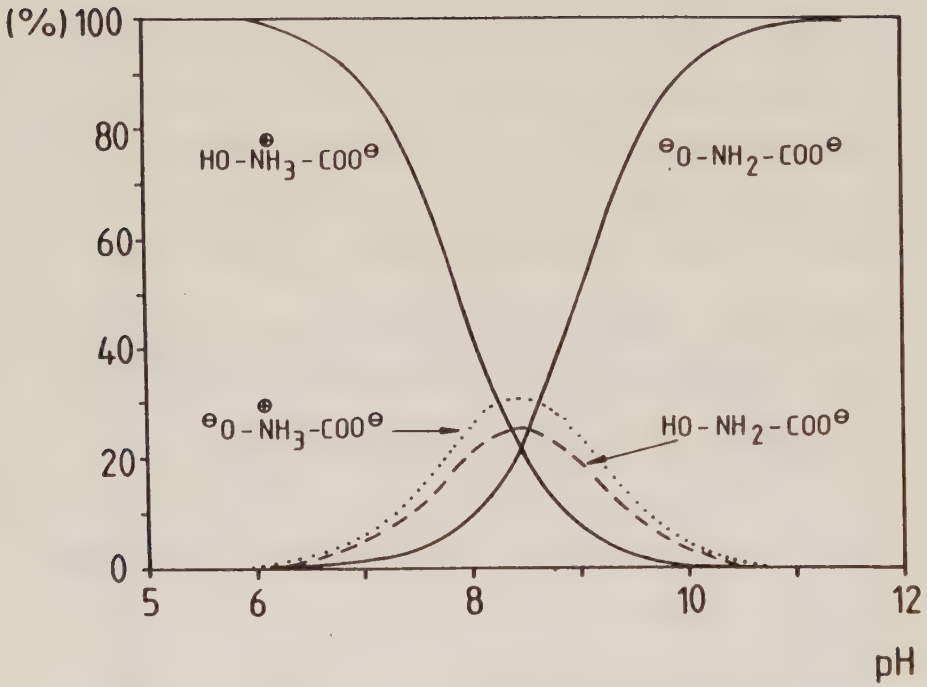


Abb. 39: Relative Konzentrationen der verschiedenen Formen von Liothyronin in Abhängigkeit vom pH - Wert

Temp. 37°C

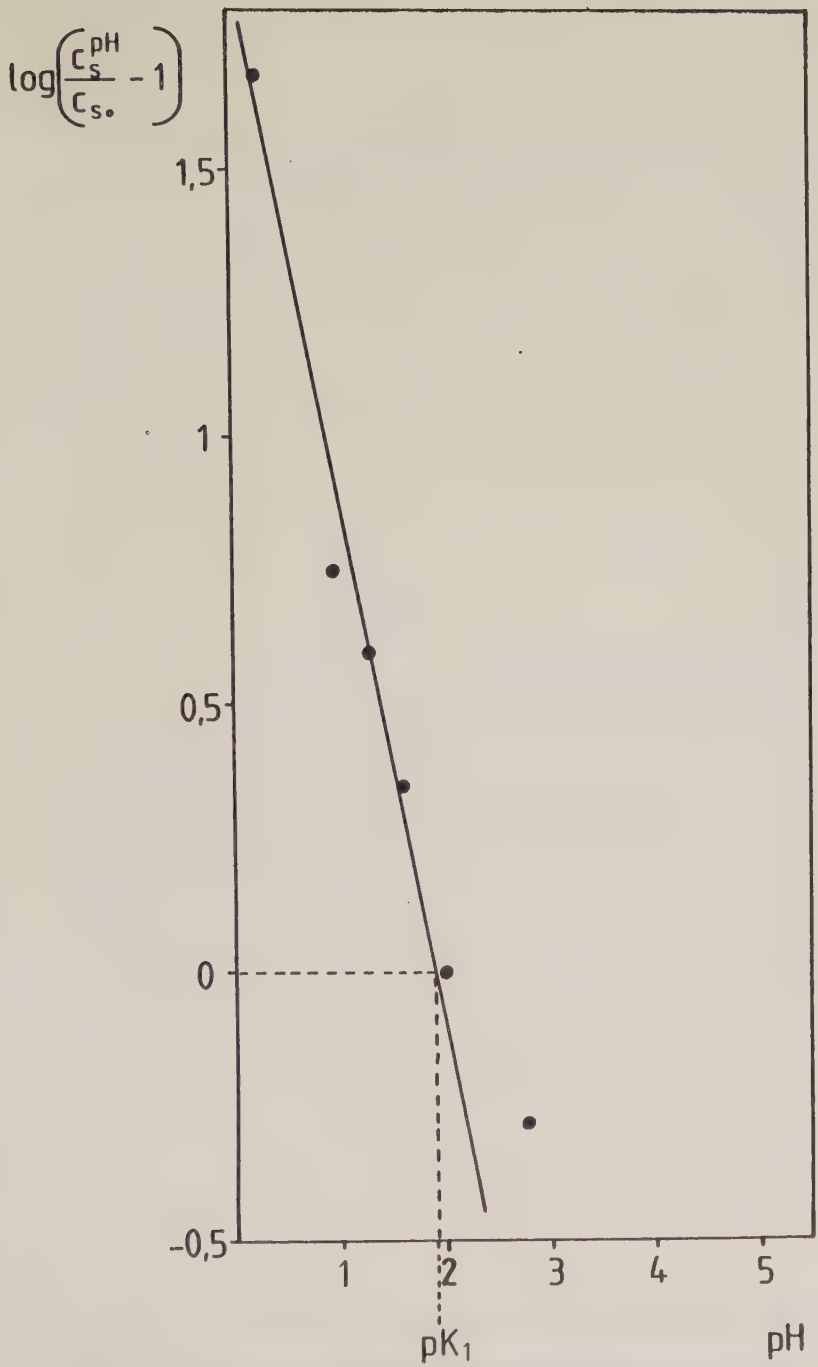


Abb. 40: Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Carboxylgruppe von Liothyronin aus den pH - abhängigen Löslichkeiten

Temp. 37°C; I = 0,1

9,30 bei 20°C im Vergleich zu 9,34 berechnet aus den Mikrokonstanten. Die auf beiden Wegen ermittelten pK_3 - Werte zeigen somit gute Obereinstimmung.

Tab. 34: Mikro- und Makrodissoziationskonstanten von Liothyronin

Temp.	pk_{12}	pk_{13}	pk_{132}	pk_{123}	pM_{OH} für α=0,5	pK_2	pK_3	k_z
37°C	8,16	8,25	8,65	8,76	8,37	7,9	9,0*)	1,23
20°C	8,38	8,60	8,42	9,14	8,56	8,28	9,34	1,65

*) potentiometrisch

6.4 Lösungsgeschwindigkeit von Dimetinden

Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Konzentration in der Donatorphase während eines Diffusionsversuches ist es notwendig, daß die Nachlösung aus dem suspendierten Feststoff schneller erfolgt als die Diffusion des Arzneistoffs durch die Membran. Die Lösungsgeschwindigkeit von Dimetindenbase in 0,05N NaOH wird unter Bedingungen, die denjenigen der Diffusionsversuche vergleichbar sind, untersucht. Der Berechnung der Lösungsgeschwindigkeitkonstanten k_{lg} liegt die Gleichung nach Noyes-Whitney (Gl. 60) zugrunde:

$$\frac{dc}{dt} = k_{lg} \ (c_s - c) \qquad \text{(Gl. 60)}$$

$\frac{dc}{dt}$ = Auflösungsgeschwindigkeit

c_s = Sättigungslöslichkeit

c = gelöste Menge zur Zeit t

Nach Integration ergibt sich:

$$\log (c_s - c) = \log c_s - \frac{k_{1g}}{2,303} \cdot t \qquad \text{(Gl. 61)}$$

Bei halblogarithmischer Auftragung von $(c_s - c)$ gegen die Zeit entspricht $k_{1g}/2,303$ der Steigung der erhaltenen Geraden. Aus Abb. 41 ist ersichtlich, daß die experimentellen Werte zunehmend von einem linearen Verlauf abweichen. Dies deutet darauf hin, daß die Lösungsgeschwindigkeitskonstante k_{1g} abnimmt. Nach Nernst und Brunner ist die Lösungsgeschwindigkeitskonstante von verschiedenen Parametern abhängig.

$$k_{1g} = \frac{D_W \cdot F_S}{d_W \cdot V} \qquad \text{(Gl. 62)}$$

D_W = Diffusionskoeffizient in der wäßrigen adhärierenden Schicht

F_S = Oberfläche der Substanz

d_W = Dicke der adhärierenden Grenzschicht

V = Lösungsvolumen

Während D_W, d_W, V im Versuch als konstant betrachtet werden können, verkleinert sich die Oberfläche der Substanz durch die Abnahme an Ungelöstem.

Zur näherungsweisen Berechnung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten für die Anfangsbedingungen, wird die Gerade zugrunde gelegt, welche durch die Sättigungslöslichkeit und die zum Zeitpunkt t_1 gemessene Konzentration festgelegt wird (gestrichelte Linie in Abb. 41). Für k_{1g} ergibt sich ein Wert von $9 \cdot 10^{-2}$ min^{-1}. Die höchste Obertrittsgeschwindigkeitskonstante $k_{I,II}$ für Dimetinden beträgt $7,8 \cdot 10^{-3}$ min^{-1} (Silicongummi). Die Sättigungskonzentration der Base im Do-

natorkompartiment ist deshalb gewährleistet, solange genügend Bodenkörper vorhanden ist.

Der Einfluß der im Fall von Dimetinden auftretenden Sorption durch das Schlauchmaterial der zur Durchführung der Diffusionsversuche verwendeten Schlauchpumpe auf die Lösungsgeschwindigkeit wird überprüft. Dazu erfolgt kontinuierliche Messung der Konzentration einer gesättigten Lösung mit Bodenkörper (entspricht etwa der Menge des gelösten Arzneistoffes), wobei die Lösung durch einen neuen Schlauch gepumpt wird. Die Sättigungskonzentration bleibt über 4 Stunden erhalten, erst dann erfolgt eine Konzentrationsabnahme, weil aufgrund der zunehmenden Verkleinerung der Partikeloberfläche die Nachlösegeschwindigkeit langsamer wird als die Sorptionsgeschwindigkeit.

Bei einem genügenden Oberschuß an Bodenkörper ist somit eine konstante Arzneistoffkonzentration während der Membrandiffusion gewährleistet, zumal die Pumpschläuche zu mehreren Diffusionsversuchen verwendet werden, wodurch sich der Sorptionseinfluß zusätzlich vermindern läßt.

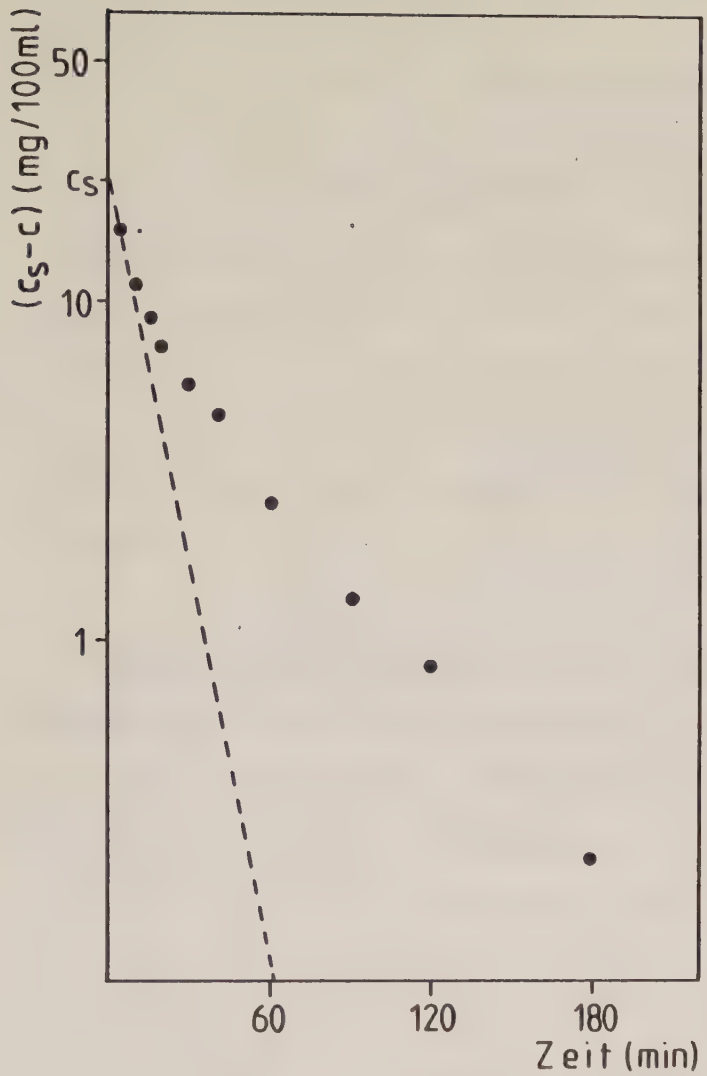


Abb. 41: log (c_s-c)/Zeit - Diagramm der Auflösung von Dimetinden

eingesetzte Menge: 32,4 mg (≙ 1,5-fache c_s)
V = 100 ml 0,05N NaOH (I = 0,1); Temp. 37°C

C) Experimenteller Teil

1. Arzneistoffe

1.1 Gewinnung von Dimetindenbase

Die freie Base von Dimetinden wird durch Ausschütteln in Äther aus einer Lösung des Maleates in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Auskristallisation bei -20 bis -30°C gewonnen. Die Reinheit der Substanz wird mittels CHN-Analyse überprüft. Der Schmelzpunkt der Base, ermittelt mit der Schmelzpunktapparatur MF-370, Gallenkamp, London, beträgt 54,0 ± 0,3°C.

1.2 Analytik

Für alle Arzneistoffe werden UV - Spektren der wäßrigen Lösungen erstellt (registrierendes Spektralphotometer DMR 10, Zeiss, Oberkochen) (Tab. 35), die bei den Diffusions- bzw. Freisetzungsversuchen als Akzeptorphase dienen oder zur Bestimmung der Basallöslichkeit der Verbindungen geeignet sind. Die Konzentrationsbestimmungen erfolgen spektralphotometrisch unter Zugrundelegung von Eichspektren bzw. der molaren Extinktionskoeffizienten.
Zusätzlich werden für Dimetinden und Liothyronin die isosbestischen Punkte ermittelt. Die Bestimmung erfolgt entweder durch punktförmige Extinktionsmessung (PMQ III, Zeiss, Oberkochen) oder durch überlagernde Registrierung der UV - Spektren (DMR 10) bei unterschiedlichen pH - Werten der Lösungen (vgl. Abb. 37). Für diese Wellenlängen werden Eichgeraden erstellt und die molaren Extinktionskoeffizienten bestimmt (Tab. 36).

Tab. 35: Absorptionsmaxima der eingesetzten Arzneistoffe

Arzneistoff	λ_{max}	Lösungsmittel*)
Dimetinden	259,5 ± 1	0,1N HCl
	260,5 ± 1,5	0,05N NaOH
Salicylamid	299	0,1M NaCl
	327	0,05N NaOH
Liothyronin-HCl	319	0,05N NaOH
Carbutamid	254 ± 1	Boratpuffer (pH 8,25)
	254 ± 1	0,01N NaOH
Chloramphenicol	277 ± 1	Aq. dest. bzw. 0,1M NaCl
DL-Bupranolol	275 ± 0,5	0,1N HCl
	276 ± 0,5	0,05N NaOH
DL-Phenylalanin	257	Phosphatpuffer (pH 5,6)

*) I = 0,1

Eingesetzte Puffer (I = 0,1):

pH 1,1	: 0,1N HCl
pH 4,6	: Essigsäure/NaOH
pH 7, pH 7,4	: Na_2HPO_4/NaH_2PO_4
pH 8,8	: Na-Borat/HCl
pH 9,5	: Na-Borat/NaOH
pH 12	: 0,02N NaOH
pH 12,9	: 0,1N NaOH

Die Einstellung der Puffer auf Ionenstärke I = 0,1 erfolgt mit NaCl und wird grundsätzlich vorgenommen.

1.3 Stabilität

Für Dimetinden und Liothyronin werden Stabilitätstests durchgeführt. Lösungen bestimmter Konzentration werden dazu bei 37 ± 1°C gelagert.

Dimetinden	Lösungsmittel:	0,05N NaOH
	Lagerdauer:	2 Monate
Liothyronin	Lösungsmittel:	Phosphatpuffer pH 4,9
	Lagerdauer:	1,5 Monate

Die während der Untersuchungszeiträume erstellten UV - Spektren (DMR 10) bleiben unverändert.

1.4 Sättigungslöslichkeiten und Löslichkeits - pH - Profil

Versuchsdurchführung:
Rühren der Ansätze bei 37 ± 1°C (für Phenylalanin 20 ± 1°C) bis zur Sättigung (Magnetrührer, mind. 24 Std.); Entnahme der Proben durch vortemperierte Eintauchfritte G3; nach Verdünnung spektralphotometrische Messung am isosbestischen Punkt (Dimetinden: λ = 238,6 nm; Liothyronin: λ = 302 nm)

oder am Absorptionsmaximum (Bupranolol, Chloramphenicol, Salicylamid, Phenylalanin) (Tab. 35). Bestimmung des pH - Wertes der gesättigten Lösungen mit Präzisions-pH-Meter E 510, Metrohm, Herisau (Schweiz).

Die Ermittlung der Basallöslichkeiten erfolgt mit mindestens 2 Vergleichsansätzen.

Eingesetzte Puffer (I = 0,1):

pH 0 - 3:	1N HCl; 0,5N HCl; 0,1N HCl; 0,05N HCl; 0,02N HCl; 0,01N HCl; 0,005N HCl
pH 3; pH 3,8:	Ameisensäure/Na-Formiat
pH 4,6; pH 4,8; pH 5:	Essigsäure/NaOH
pH 4,9; pH 5,6; pH 5,9;	
pH 7; pH 7,4:	Na_2HPO_4/NaH_2PO_4
pH 8,2; pH 8,8:	Na-Borat/HCl
pH 9,5:	Na-Borat/NaOH
pH 10,1:	$Na_2CO_3/NaHCO_3$
pH 11 - 13:	0,02N NaOH; 0,05N NaOH; 0,1N NaOH

1.5 Potentiometrische pK_s - Bestimmung (64, 93)

Dimetinden: Temp. 37 ± 1°C

Hauptversuch: Vorlage: 20,0 ml 0,01M Lösung in 0,1N HCl; Titration mit 0,5N NaOH (Gesamtionenstärke I = 0,11)

Blindversuch: Titration der im Hauptversuch verwendeten Salzsäure (20,0 ml; 0,01M) mit 0,5N NaOH bei gleicher Gesamtionenstärke ohne Arzneisubstanz

Liothyronin: Temp. 37 ± 1°C bzw. 20 ± 1°C

Hauptversuch: Vorlage: 20,0 ml 0,01M Lösung von Liothyronin-HCl in 0,1N NaOH; Titration mit 0,5N HCl (Gesamtionenstärke I = 0,11)

Blindversuch: Titration der im Hauptversuch verwendeten Natronlauge (20,0 ml; 0,01M) mit 0,5N HCl bei gleicher Gesamtionenstärke ohne Arzneisubstanz

Gerät: Potentiograph E 536, Dosimat E 535, Metrohm, Herisau (Schweiz)

1.6 Spektralphotometrische Bestimmung der phenolischen Protolyse von Liothyronin (25, 37, 64)

Bei der analytischen Wellenlänge λ = 320 nm werden die Extinktionen der Lösungen von Liothyronin-HCl ($5{,}76 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in verschiedenen Puffern bestimmt (DMR 10). Durchführung bei 20 ± 1°C und 37 ± 1°C. Für jede Temperatur erfolgt eine Bestimmung der pH - Werte der Lösungen.
Die Auswertung der in Tab. 37 gezeigten Meßergebnisse zur Bestimmung des Anteils an Arzneistoffmolekülen mit dissoziierter phenolischer Hydroxylgruppe erfolgt nach Gl. 59 (s. 6.3.1).

1.7 Oberflächenspannung

Die in den Tab. 38 und 39 genannten Oberflächenspannungen stellen Mittelwerte aus drei nacheinander bei 37 ± 1°C durchgeführten Bestimmungen dar. Die Ruhezeit zwischen den einzelnen Messungen beträgt 5 Minuten.
Gerät: Digitaltensiometer, Krüss, Hamburg

Tab. 36: Molare Extinktionskoeffizienten von Dimetinden und Liothyronin

	$\lambda_{isosb.}$ (nm)	log ∈
Dimetinden	238,6	3,865
Liothyronin	302	3,526
	283	3,499

Tab. 37: Extinktionen von Liothyronin-HCl Lösungen in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

Arzneistoffkonzentration: $5{,}76 \cdot 10^{-5}$ mol/l; Temp. 20 ± 1°C und 37 ± 1°C

Puffer*)	pH-Wert der Lösung		E_{320} (Q = 1 cm)		
	20°C	37°C	20°C	37°C	
0,1N HCl	1,12	1,14	0,012	0,014	≙ E_o
Na_2HPO_4/NaH_2PO_4	8,02	7,88	0,076	0,085	
Na-Borat/HCl	8,32	8,17	0,108	0,114	
"	8,85	8,68	0,166	0,170	
Na-Borat/NaOH	9,61	9,40	0,226	0,226	
$Na_2CO_3/NaHCO_3$	10,66	10,42	0,254	0,253	
0,02N NaOH	12,35	11,77	0,257	0,257	
0,1N NaOH	12,97	12,36	0,259	0,258	≙ E_{max}

*) I = 0,1

Tab. 38: Oberflächenspannungen von Dimetinden - Lösungen bei 37°C

0,1N HCl		Phosphatpuffer pH 7,4*)		0,02N NaOH*)	
Konz. 10^3x(mol/l)	σ (mN/m)	Konz. 10^4x(mol/l)	σ (mN/m)	Konz. 10^5x(mol/l)	σ (mN/m)
0	64,4	0	62,0	0	64,1
0,069	64,3	0,697	62,0	2,92	65,3
0,175	65,5	1,75	52,2	5,84	58,8
0,345	68,3	2,10	52,7	11,68	57,8
0,69	62,0	2,80	47,2	23,36	51,6
1,38	65,2	3,50	47,9	29,21	49,3
1,73	64,2	17,50	40,9	35,19	46,7
3,45	66,4	34,90	41,8	58,41	42,6

*) I = 0,1

Tab. 39: Oberflächenspannungen von Liothyronin-HCl - Lösungen bei 37°C

0,1N NaOH		0,5N HCl	
Konz. 10^4x(mol/l)	σ (mN/m)	Konz. 10^5x(mol/l)	σ (mN/m)
0	65,9	0	69,3
0,29	62,5	0,41	68,8
0,73	66,3	1,02	65,2
1,46	65,5	2,05	66,3
2,92	65,4	4,10	65,3
5,85	65,0	8,20	64,2
7,31	64,1	10,25	65,1
14,62	64,7	20,51	60,4

1.8 Verteilungskoeffizienten

1.8.1 Membran/wäßrige Phase

Von den Kunststoffolien werden abgewogene Mengen in 50 ml Arzneistofflösung eingesetzt (Doppelversuche). Ein dritter Ansatz dient als Blindprobe (statt Arzneistofflösung reines Lösungsmittel). Die Ansätze (Tab. 40) werden unter mehrmaligem täglichem Umschütteln im Trockenschrank bei 37 ± 1°C aufbewahrt. Die Ermittlung der Restkonzentration in der wäßrigen Phase erfolgt spektralphotometrisch, als Referenz dient der entsprechende Blindwert. Die Messungen werden bis zur Gleichgewichtseinstellung wiederholt.

Für die Berechnung des Verteilungskoeffizienten gilt (74):

$$VK = \frac{\text{Arzneistoff gebunden} \cdot \text{ml Lösung}}{\text{Arzneistoff frei} \cdot \text{g Polymer}}$$

bzw.

$$= \frac{(E_{oH_2O} - E_{H_2O}) \cdot \text{ml Lösung}}{E_{H_2O} \cdot \text{g Polymer}} \qquad \text{(Gl. 63)}$$

1.8.2 Paraffinöl/wäßrige Phase bzw. Siliconöl/wäßrige Phase

Organische Phase und wäßrige Arzneistofflösung werden 24 Std. geschüttelt bzw. gerührt (37 ± 1°C). Nach erfolgter Phasentrennung wird die Restkonzentration der wäßrigen Phase spektralphotometrisch gegen den Blindwert bestimmt.

Tab. 40: Bestimmung der Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten

Temp. 37 ± 1°C

	eingesetzte Konz. (mol/l)	Lösungsmittel	Ansatzverhältnis Polymer/Lösungsmittel	Meßwellenlänge (nm)
Dimetinden	$3{,}99 \cdot 10^{-4}$	Phosphat-P. pH 5,85	0,6g/10 ml[1]	280
	$3{,}83 \cdot 10^{-4}$	0,1N HCl	0,8g/10 ml[2]	280
	$3{,}82 \cdot 10^{-4}$	0,05N NaOH	0,3g/10 ml[1]	285
	$3{,}82 \cdot 10^{-5}$	"	" [1]	270
	$7{,}34 \cdot 10^{-4}$	"	" [1]	288
Liothyronin	$5{,}24 \cdot 10^{-6}$	Phosphat-P. pH 4,9	1g/20 ml	302
	$3{,}20 \cdot 10^{-5}$	0,02N NaOH	1g/10 ml[3]	"
	$2{,}33 \cdot 10^{-5}$	1N HCl	1g/10 ml[3]	"
Salicylamid	$1{,}37 \cdot 10^{-3}$	0,1M NaCl	0,5g/10 ml[4]	270
Chloramphenicol[5]	$4{,}86 \cdot 10^{-5}$	"	"	277
Bupranolol[5]	$2{,}54 \cdot 10^{-4}$	0,05N NaOH	"	276
Carbutamid	$4{,}24 \cdot 10^{-5}$	Acetat-P. pH 3,84	0,25g/10 ml[6]	266
Phenylalanin[7]	$1 \cdot 10^{-3}$	Phosphat-P. pH 5,6	0,4g/10 ml	257

1) bei SI: 0,2 g 2) bei SI: 0,4 g 3) bei PA: 0,2 g 4) bei SI: 0,3 g 5) nur mit EVA-VK

6) bei SI: 0,1 g 7) nur mit SI, CA, EVA-VK; Temp. 20°C

1.9 Lösungsgeschwindigkeit von Dimetinden

Die Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit von 34,2 mg Dimetinden ($\simeq$ 1,5-fache c_{so}) erfolgt unter gleichen apparativen Bedingungen wie die Membrandiffusionsversuche (vgl. C, 3.), aber diskontinuierlich bei 37 $\pm$ 1°C. Prüfflüssigkeit ist 0,05N NaOH (100 ml).

1.10 Sorption durch Pumpschläuche

Eine bei 37 $\pm$ 1°C gerührte gesättigte Lösung von Dimetinden in 100 ml 0,05N NaOH enthält die gleiche Menge an ungelöstem, suspendiertem Arzneistoff. Mittels Schlauchpumpe (Umpumpgeschwindigkeit 10 ml/min) wird die Registrierung der Extinktion der Lösung kontinuierlich im DMR 10 vorgenommen. Die Filtration der Lösung erfolgt mit einer Eintauchfritte G3 mit vorgeschaltetem Glaswollebausch.

Schlauchpumpe: Minipuls 2, Abimed, Düsseldorf

Pumpschlauch: Tygon^{R} R-3603 (PVC, modifiziert), Norton, Akron (USA)
Schlauchlänge wie bei Diffusionsversuchen (ca. 15 cm)

2. Membranen

2.1 Bestimmung der Dicke

Von jedem Folienmaterial werden 3 Probenstücke (6 bei CA) entnommen. An einer Schnittkantenlänge zwischen 0,5 - 1 cm werden 10 Einzelmessungen durchgeführt. Dazu wird die Probe hochkant zwischen zwei kleinen Messingblöcken mit plange-

Tab. 41: Membrandicken

Membran	Mittel aus 10 Einzelmessungen (µm)	s_{rel} (%)	Gesamtmittel (µm)
CA	46,90	2,12	48,37
	46,80	2,43	
	47,30	2,01	
	51,50	4,69	
	48,50	2,43	
	49,20	2,68	
PVC-N	42,60	2,97	42,33
	44,80	0,94	
	39,40	2,45	
PVC-UG	41,30	1,99	42,47
	43,80	2,36	
	42,30	3,70	
PP	34,10	3,77	34,10
	34,30	2,40	
	33,90	3,25	
PE	40,60	2,89	39,70
	40,30	3,52	
	38,20	3,22	
EVA-VEX	40,0	1,18	39,53
	39,20	2,01	
	39,40	1,31	
EVA-VK	49,20	4,04	49,73
	50,0	0	
	50,0	0	

Tab. 41 (Fortsetzung)

Membran	Mittel aus 10 Einzelmessungen (µm)	s_{rel} (%)	Gesamtmittel (µm)
EA-AHX	40,10	2,18	40,43
	40,10	6,59	
	41,10	5,19	
PA 6	39,10	1,89	38,20
	36,40	4,33	
	39,10	1,45	
PA 66	30,30	1,59	31,20
	31,40	4,03	
	31,90	4,78	
PA 610	24,70	1,96	24,90
	24,90	1,27	
	25,10	1,26	
SI	-	-	-

schliffenen Oberflächen fixiert. Die Ermittlung der Dicke erfolgt mikroskopisch mit Hilfe eines Okularmikrometers (Mikroskop Standard 14, Zeiss, Oberkochen). Aus den Mittelwerten aller Meßreihen wird die Membrandicke (Tab. 41) berechnet.
Für Siliconfolie erwies sich die Bestimmung wegen der geringen Lichtdurchlässigkeit als zu ungenau.

2.2 Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten

2.2.1 Vorbereitung der Proben

Aus den mit Leitsilber (Klees, Düsseldorf) bepinselten Folien werden runde Probenstücke mit Durchmessern von 1,0, 1,2 oder 1,65 cm ausgeschnitten. Die Notwendigkeit zur Verwendung verschiedener Probengrößen ergibt sich aus dem begrenzten Kapazitätsbereich des Dekameters.

2.2.2 Meßvorgang und Auswertung

Dekameter DK 300 (Anzeigegerät), Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim
C-Meßbereich: 0 - 140 pF; Meßfrequenz: 1 MHZ;
Folienmeßzelle MFO 18 T
Nach Einbringen der Probe zwischen Kontaktbügel und Grundelektrode wird die Meßzelle an das Anzeigegerät angeschlossen. Der digital angezeigte Meßwert entspricht der Kapazität der Meßzelle mit eingespannter Probe.

Die Berechnung der Dielektrizitätskonstanten ϵ der Folie erfolgt nach Gl. 64:

$$\epsilon_{Probe} = \frac{C_M - C_S}{C_W} \qquad \text{(Gl. 64)}$$

C_M = Gesamtkapazität der Meßzelle mit eingespannter Probe

C_S = Schaltkapazität der Meßzelle

C_W = Kapazität, die der Elektrodenanordnung im Vakuum entspricht

Zur Ermittlung der Schaltkapazität C_S der Folienmeßzelle werden Schichten aus Plexiglas, Kork und Gummi, deren Dicke zwischen 10 und 20 mm beträgt (124a), zwischen Kontaktbügel und Grundelektrode eingespannt.

Zur Auswertung der Meßergebnisse wird für die Schaltkapazität C_S ein Wert von 12,5 pF zugrundegelegt (vgl. Tab. 42).

Tab. 42: Schaltkapazität C_S der Folienmeßzelle bei Verwendung verschiedener Materialien

Werte in pF

	Kork (d = 12 mm)	Gummi (d = 19 mm)	Plexiglas (d = 12 mm)
20°C/50% r.F.	12,5	12,5	12,6
37°C/20% r.F.	12,5	12,4	12,6

Die Kapazität C_W muß berechnet werden und beträgt für kreisförmige dünne Elektroden in geringem Abstand in sehr guter Näherung (124b):

$$C_W = 0{,}0696 \frac{d^2}{a} \qquad \text{(Gl. 65)}$$

a = Probendicke in cm

d = Probendurchmesser in cm

Oberprüfung der Meßanordnung erfolgt mit 2 Kunststoffmaterialien mit bekannter DK: Trolitul^{R} (Polystyrol) ϵ = 2,45; Pertinax^{R} (Phenoplast - Schichtstoff mit Papier als Harzträger) ϵ = 5,93.
Mit diesen beiden Eichfolien wird auch die Reproduzierbarkeit der Messungen bei Verwendung von Proben mit unterschiedlichen Durchmessern (10, 10,5, 12, 16, 26 mm) nachgewiesen. Die dabei ermittelten ϵ - Werte liegen zwischen 2,60 und 2,73 (Trolitul) bzw. zwischen 5,82 und 5,90 (Pertinax).

2.2.3 Meßbedingungen

Die Messungen erfolgen in einem klimatisierten Raum*) unter folgenden Bedingungen:

1. Meßreihe: 20°C/50% r.F.
2. Meßreihe: 37°C/20% r.F.
3. Meßreihe: 37°C/20% r.F., nach Lagerung der Proben in destilliertem Wasser bei 37 ± 1°C

Alle Meßreihen werden mit den gleichen Folienproben durchgeführt. Nach Einstellung der gewählten Klimabedingungen werden die Proben im Klimaraum belassen, bis sie sich mit ihrer Umgebung im Gleichgewicht befinden (Oberprüfung durch wiederholte Messungen an ausgewählten Folien (PP, CA, SI, PVC-UG, EVA-VK) bis zur Konstanz der C_M - Werte). Mit jeder Folienprobe werden zwei Messungen ausgeführt, wobei einmal die Vorder-, zum anderen die Rückseite der Probe auf der Grund-

---

*) Für die freundliche Oberlassung einer Klimakammer danke ich Herrn Dr. Hallier (Inst. f. Botanik II)

elektrode der Meßzelle aufliegt. Von jedem Folientyp werden zwei oder drei Proben gleichen Durchmessers untersucht. Das Mittel aus 4 bzw. 6 C_M - Werten wird zur Berechnung von ϵ nach Gl. 64 zugrundegelegt (vgl. Tab. 24).
Zur Durchführung der Messung von in Wasser gequollenen Proben werden diese zwischen saugfähigen Papierschichten abgetrocknet; unmittelbar danach erfolgt die Messung.

2.3 Aufnahme hydrophiler und lipophiler Flüssigkeiten

Genau gewogene Folienstücke (ca. 10 x 10 cm; bei SI ca. 5 x 5 cm) werden in Petrischalen in die Flüssigkeiten eingelegt. Um ein Aufschwimmen der Folien zu vermeiden, werden gegebenenfalls Glasperlen zu deren Beschwerung verwendet. Die Ansätze werden bei Raumtemperatur aufbewahrt (bei fetten Ölen unter Licht- und Luftausschluß). Zur Bestimmung der Flüssigkeitsaufnahme wird die Folie mit saugfähigen Papierschichten bis zu ihrer Gewichtskonstanz von anhaftender Flüssigkeit befreit. Die Messungen werden in Abständen von einem bis mehreren Tagen solange wiederholt, bis maximale Flüssigkeitsaufnahme erreicht ist. Aus der Gewichtsdifferenz der Folie nach und vor der Quellung (G_∞ bzw. G_0) errechnet sich das prozentuale Aufnahmevermögen:

$$\% \text{ aufgenommene Flüssigkeit} = \frac{G_\infty - G_0}{G_0} \times 100 \qquad \text{(Gl. 66)}$$

Die Wasseraufnahmefähigkeit der Kunststoffolien wird bei 37 $\pm$ 1°C untersucht. Der Ansatz erfolgt in Schraubdeckelgefäßen, die im Wasserbad temperiert werden. Das Ausgangsgewicht (G_0) der Folien wird dabei nach Lagerung bei 37°C/20% r.F. ermittelt.

2.4 Ionendurchlässigkeit und Abgabe von Zuschlagstoffen

Die Prüfung auf Ionendurchlässigkeit der verschiedenen Kunststoffolien bei 37 ± 1°C sowie auf Abgabe von Additiven aus Membranen, Schlauchmaterialien und Diffusionszelle erfolgt in einem Arbeitsgang mit der zur Untersuchung der Membrandiffusion verwendeten Versuchsanordnung (vgl. Abb. 43).

Kompartiment I: 100 ml 0,1N HCl bzw. 0,1M KCl

Kompartiment II: 100 ml Aqua dest.

Pumpgeschwindigkeit: 10 ml/min

Die Ionendurchlässigkeit wird durch Leitfähigkeitsmessungen (Conductometer E 587, Metrohm, Herisau, Schweiz) in Kompartiment II zu Beginn und bei Versuchsende (6 Std.) überprüft; zusätzlich wird der pH - Wert überprüft.
Die Prüfung auf eluierte Zuschlagstoffe erfolgt spektralphotometrisch (PMQ III) in Kompartiment II; kurz nach Versuchsbeginn und nach 6 Std. werden punktförmige Spektren erstellt (230 bis 310 nm in Abständen von 10 nm).

3. Membrandiffusion

Die Durchführung der Versuche (Abb. 42) erfolgt überwiegend in parallelen Ansätzen; ein weiterer Ansatz dient als Blindwert zur Erfassung von Fremdstoffen, die aus Membran, Diffusionszelle bzw. Schlauchmaterial eluiert werden. Die Zusammensetzung der Lösungen des Vergleichskompartiments entspricht jeweils der von Kompartiment II.
Vor Versuchsbeginn werden die Kunststoffolien in demineralisiertem Wasser gespült; Folien, die zur Wasseraufnahme befähigt sind, kommen in gequollenem Zustand zum Einsatz.

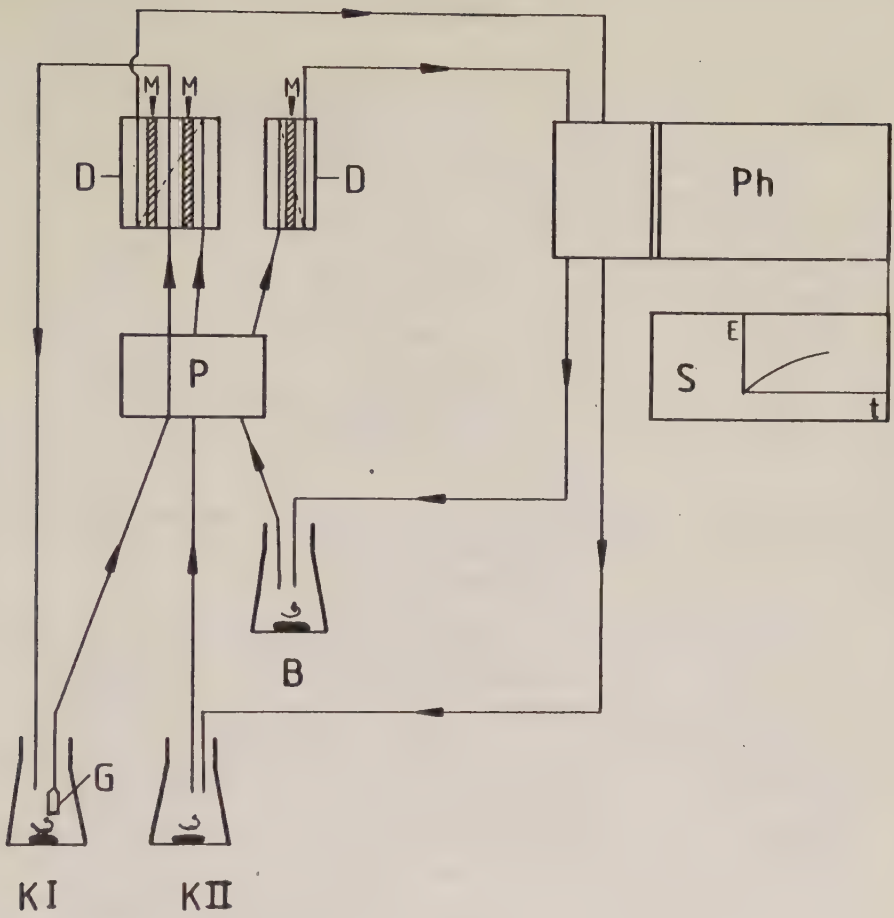


Abb. 42: Diffusionsapparatur

D: Diffusionszellen des Sartorius Resorptionsmodells (Type A, Sartorius, Göttingen)

M: Membran, Diffusionsfläche 40 bzw. 80 cm^2

K I: Kompartiment I; gerührt; 37 ± 1°C (vgl. Tab. 43)

K II: Kompartiment II; gerührt; 37 ± 1°C (vgl. Tab. 43)

B: Vergleichskompartiment ≙ K II

Ph: Spektralphotometer (PMQ III mit Küvettenautomatik)

S: Schreiber (Servogor S, Metrawatt, Nürnberg)

P: Schlauchpumpe (STA 131900, Desaga, Heidelberg)

G: Glasfritte G 2 mit vorgesetztem Glaswollbausch

Schlauchmaterial: Teflon^R (Polytetrafluorethylen), Forschungsinstitut Berghof, Tübingen;
flexibler Pumpschlauch: Tygon^R R-3603 (PVC, modifiziert), Norton, Akron (USA)

Tab. 43: Versuchsansätze zur Membrandiffusion

Temp. 37 ± 1°C; Ionenstärke der verwendeten Lösungsmittel: I = 0,1

Arzneistoff	K I	K II
Dimetinden	a) 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH, außerdem bei pH-Werten zwischen pH 7 und pH 10 (vgl. Tab. 28)	100 ml 0,1N HCl (= Sink)
	b) 1000 ml; $2{,}55 \cdot 10^{-4}$ bis $2{,}83 \cdot 10^{-4}$ mol/l; 0,05N NaOH	100 ml 0,1N HCl (= Sink)
Salicylamid	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,1M NaCl	100 ml 0,05N NaOH (= Sink)
Liothyronin	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Phosphat-Puffer pH 4,9 = pH_i	100 ml 0,05N NaOH (= Sink) 100 ml Phosphat-P. pH 4,9 (= Gleichgewicht)
Carbutamid	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Acetat-Puffer pH 3,8 = pH_i, außerdem bei weiteren pH-Werten zwischen pH 0 und pH 12 (vgl. Tab. 27)	100 ml Borat-Puffer pH 8,25[1] (= Sink)

Tab. 43 (Fortsetzung)

Arzneistoff	K I	K II
Bupranolol	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,05N NaOH	100 ml 0,1N HCl (= Sink)
Chloramphenicol	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; 0,1M NaCl	100 ml Aqua dest. (= Sink[2])
Phenylalanin[3]	100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; Phosphat-Puffer pH 5,2 = pH_i	100 ml Phosphat-P. pH 5,2 (= Gleichgewicht)

1) Hierin liegt der Arzneistoff zu ca. 90% dissoziiert vor. Da die höchste in Kompartiment II erreichte Konzentration nur $8{,}04 \cdot 10^{-6}$ mol/l beträgt, sind Sink - Bedingungen auch dann gewährleistet, wenn aufgrund der pH - Verhältnisse in Kompartiment I die Basallöslichkeit c_{so} ($2{,}23 \cdot 10^{-3}$ mol/l) nicht mehr vollständig erhalten ist.

2) Konzentrationszunahme < 10% der Sättigungslöslichkeit

3) Temp. 20 ± 1°C

Die Diffusion des Arzneistoffes erfolgt vom Kompartiment I nach Kompartiment II, wo die Konzentrationszunahme spektralphotometrisch gemessen wird. Die Messung erfolgt diskontinuierlich in Zeitabständen von 2 bis 15 Minuten.

Auswertung:

Die aus den registrierten Extinktionszunahmen berechneten Konzentrations - Zeit - Profile liefern Geraden, aus deren Steigung sich die experimentellen Obertrittsgeschwindigkeitskonstanten berechnen lassen (vgl. B. 2.1.2).

Die Pumpgeschwindigkeit beträgt 10 ml/min; stichprobenartige Kontrolle vor Beginn der Versuche durch Messung des Volumendurchsatzes pro Zeiteinheit.

Vor und nach jedem Versuch werden die pH - Werte in der Donator-, in der Akzeptorphase und im Vergleichskompartiment überprüft. Bei Beendigung eines Diffusionsversuches erfolgt eine Spektrenkontrolle (DMR 10) der arzneistoffhaltigen Akzeptormedien, um sicher zu stellen, daß ausschließlich Arzneistoff gemessen wurde.

Tab. 43 enthält die Versuchsansätze für die verschiedenen Arzneistoffe.

4. Arzneistofffreisetzung aus Kunststoffmatrix

4.1 Beladen der Folien

Drei Folienstreifen pro Ansatz werden in gesättigte Arzneistofflösungen mit Bodenkörper 6 bis 20 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt (je nach Verteilungsvermögen des Arzneistoffes für ein bestimmtes Polymer). Während dieser Zeit werden die Ansätze (ca. 80 ml) bewegt (Mischgerät REAX 2, Heidolph, Kehlheim).

Im Beladungsmedium liegt der gelöste Arzneistoff jeweils in seiner undissoziierten Form vor.

Beladungsmedien (I = 0,1):

0,05N NaOH	(Dimetinden)
0,1M NaCl	(Salicylamid, Chloramphenicol)
Acetatpuffer pH 3,8	(Carbutamid)

Weitere Folienstreifen jedes Kunststoffes, die während der Freisetzungsuntersuchungen als Blindproben dienen, werden im entsprechenden Lösungsmittel ohne Arzneistoff gelagert.

4.2 Freigabe

Die Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten werden bei 37 ± 1°C gemäß der in der NF XIV beschriebenen Methode zur Testung von Depottabletten durchgeführt (Abb. 43).

Gerät: Model 393, Test Unit for Timed Release Preparations, Hanson, Northridge (USA)

Prüfgefäß: zylindrisches Schraubdeckelgefäß 100 ml

Volumen der Akzeptorphase: 25,0 bzw. 50,0 ml

Folienstreifen: 7,6 x 2,5 cm (3,8 x 2,5 cm für SI)

Umdrehungsgeschwindigkeit: 25 U/min

Vor den Freisetzungsversuchen werden die beladenen Polymerfolien zunächst mit Leitungswasser, dann mit destilliertem Wasser von anhaftenden Feststoffpartikeln des Arzneistoffes gesäubert und zwischen saugfähigen Papierschichten getrocknet.

Die Liberation aus den Kunststoffmatrices wird solange verfolgt (DMR 10, diskontinuierlich), bis die gesamte Arzneistoffmenge aus dem Polymer herausdiffundiert ist. Durch die

Wasserstoffionenkonzentration der verwendeten Prüfflüssigkeiten bzw. die eingesetzten Volumina sind in allen Fällen Sink - Bedingungen gewährleistet; eine Rückverteilung der Arzneistoffe ist damit auszuschließen.

Eingesetzte Akzeptormedien:

0,1N HCl	(Dimetinden)
0,05N NaOH (I = 0,1)	(Salicylamid)
0,01N NaOH (I = 0,1)	(Carbutamid)
Aqua dest.	(Chloramphenicol)

Auswertung:

Aus dem Volumen eines Folienstreifens und der insgesamt freigesetzten Arzneistoffmenge läßt sich die Anfangskonzentration c_0 im Polymer zu Beginn der Freisetzung berechnen (vgl. Tab. 14 und 15).

Bei der Auftragung der freigesetzten Arzneistoffmenge gegen die Wurzel aus der Zeit erhält man für die ersten 50% der Freigabe Geraden, an deren Steigung bei Kenntnis der Anfangskonzentration und der Freisetzungsfläche der effektive Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes im Polymer ermittelt werden kann (vgl. Gl. 29, B. 3.2.2.1).

Die zur Beschreibung des Freisetzungsverhaltens herangezogene Beziehung (Gl. 28, B. 3.2.2.1) gilt für ein planares System mit zwei Grenzflächen. Tatsächlich erfolgt die Diffusion des Arzneistoffes aus einem Folienstreifen durch 6 Flächen. Der Anteil der durch die Membrandicke gegebenen Fläche an der Gesamtfläche ist jedoch sehr gering (für Siliconfolie < 2%, für alle übrigen Folien < 1%) und bleibt bei der Auswertung unberücksichtigt.

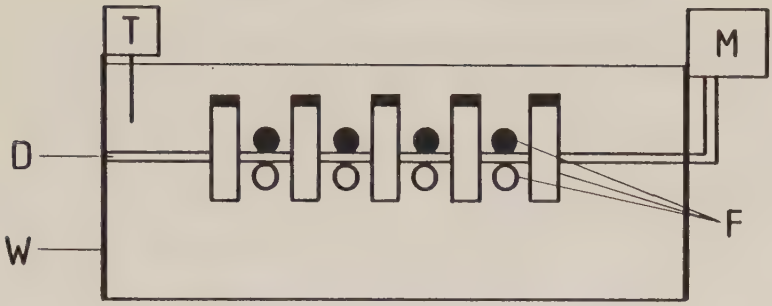


Abb. 43: Freisetzungsapparatur nach NF XIV

F = Freisetzungsgefäße in Seiten- bzw. Aufsicht
D = Drehachse
M = Motor zum Antrieb der Drehachse
T = Umwälzthermostat
W = Wasserbad

Tab. 44: Verwendete Hilfsstoffe und Hersteller

Propylenglykoldiester aus Capryl- (65-80%) und Caprinsäure (15-30%) (Miglyol^{R} 840), Dynamit Nobel, Troisdorf

Ölsäureoleylester DAB 8 (Cetiol^{R}), Henkel-Dehydag, Düsseldorf

Siliconöl AK 350, Wacker, München

Triacetin (Glycerintriacetat), Bayer, Leverkusen

Polyethylenglykol 400 (PEG 400) DAB 8, Hoechst, Frankfurt/Main

Polypropylenglykol 400 (PPG 400), Dow Chemical, Ternenzen (Holland)

Glycerin 85% (Glycerolum 85% Ph. Eur. III), Caesar & Loretz, Hilden

Glycerin, wasserfrei (Glycerolum Ph. Eur. III), Roth, Karlsruhe

n-Octanol, Merck, Darmstadt

Ethylenglykol, Merck, Darmstadt

Rizinusöl (Ricini Oleum Ph. Eur. III), Caesar & Loretz, Hilden

Paraffin, dünnflüssig DAB 8, Mainland, Frankfurt/Main

Tab. 45: Arzneistoffe und Hersteller

Dimetindenmaleat	Zyma, München
Salicylamid	Merck, Darmstadt
DL - Phenylalanin	
Liothyronin - HCl	Hoechst, Frankfurt/Main
Carbutamid	
DL - Bupranolol	Sanol Schwarz, Monheim
Chloramphenicol	Bayer, Leverkusen

Anhang 1

Aus Gl. 45 $K_1 = \frac{(H^+)\ (HA^-)}{c_{so}}$ bzw. $(HA^-) = \frac{K_1 \cdot c_{so}}{(H^+)}$ (Gl. 45a)

aus Gl. 46 $K_2 = \frac{(H^+)\ (A^{2-})}{(HA^-)}$ bzw. $(A^{2-}) = \frac{K_2 \cdot (HA^-)}{(H^+)}$ (Gl. 46a)

Gl. 45a und 46a eingesetzt in Gl. 47 ergibt:

$$c_s^{pH} = c_{so} + \frac{K_1 \cdot c_{so}}{(H^+)} + \frac{K_2 \cdot (HA^-)}{(H^+)} \qquad \text{(Gl. 46b)}$$

In Gl. 46b wird entsprechend Gl. 45a (HA^-) ersetzt:

$$c_s^{pH} = c_{so} + \frac{K_1 \cdot c_{so}}{(H^+)} + \frac{K_2 \cdot K_1 \cdot c_{so}}{(H^+) \cdot (H^+)} \qquad \text{(Gl. 46c)}$$

durch Vereinfachung ergibt sich:

$$c_s^{pH} = c_{so} \left(1 + \frac{K_1}{(H^+)} + \frac{K_2 \cdot K_1}{(H^+)^2}\right) \qquad \text{(Gl. 46d)}$$

$$c_s^{pH} = c_{so} \left[1 + \frac{K_1}{(H^+)} \left(1 + \frac{K_2}{(H^+)}\right)\right] \qquad \text{(Gl. 46e)}$$

$$c_s^{pH} = c_{so} \left[1 + 10^{pH-pK_1} \left(1 + 10^{pH-pK_2}\right)\right] \qquad \text{(Gl. 48)}$$

Anhang 2

Am pH_{max} muß sowohl Gl. 43 als auch Gl. 50 erfüllt sein. Gleichsetzung führt zu:

$$c_{so}\left(1 + 10^{pK-pH_{max}}\right) = c_{sKation}\left(1 + 10^{pH_{max}-pK}\right) \quad \text{(Gl. 50a)}$$

oder

$$\frac{c_{so}}{c_{sKation}} = \frac{1 + \frac{K}{(H^+_{max})}}{1 + \frac{(H^+_{max})}{K}} = \frac{\left[K + (H^+_{max})\right] K}{\left[K + (H^+_{max})\right] \cdot (H^+_{max})} = \frac{K}{(H^+_{max})} \quad \text{(Gl. 50b)}$$

Auflösung nach (H^+_{max}) und Logarithmierung ergibt:

für eine Base $pH_{max} = pK + \log (c_{so}/c_{sKation})$ (Gl. 41)

für eine Säure $pH_{max} = pK + \log (c_{sAnion}/c_{so})$ (Gl. 42)

D) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Transport verschiedener Arzneistoffe durch unporöse Kunststoffolien aus gesättigter Lösung untersucht. Die zum Einsatz kommenden Polymermaterialien sind unterschiedlich strukturiert: Polyolefine (Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid), Polyamide (PA 6, PA 66, PA 610), Cellulosetriacetat, Copolymere (Ethylen-Vinylacetat- und Ethylen-Acrylsäurebutylester - Copolymere) und das elastische Silicongummi. Als Permeanden dienen Verbindungen mit sauren (Salicylamid), basischen (Dimetinden, Bupranolol), amphoteren (Carbutamid) und zwitterionischen (Liothyronin, Phenylalanin) Eigenschaften.

Im Hinblick auf den Transportvorgang sowie bezüglich Steuerung und Vorhersage von Arzneistofffreigabeprozessen resultieren folgende Ergebnisse:

1) Der Arzneistofftransport durch die untersuchten Kunststoffolien erfolgt nach dem Verteilungs - Diffusions - Prinzip und läßt sich mit der Permeabilitätskonstanten P charakterisieren. Sie variiert in einem weiten Bereich: 10^{-8} bis 10^{-10} für Salicylamid und 10^{-6} bis 10^{-10} cm^2/s für Dimetinden.
2) Die Permeabilitäten der Kunststoffe für verschiedene Arzneistoffe weisen keinen einheitlichen Trend auf. Kenntnis der Permeabilitätskonstanten einer Reihe von Kunststoffolien für einen bestimmten Arzneistoff erlaubt somit keine Vorhersage für einen anderen Permeanden. Dies liegt in der Komplexität der Größe P begründet, die sich aus

dem Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffes zwischen Polymer und umgebender Flüssigkeit (VK) und dem effektiven Diffusionskoeffizienten in der Membran (D) zusammensetzt.

3) Assoziation des Arzneistoffes im Polymer bzw. in Wasser oder Adsorption an Kunststoffadditive verhindern die experimentelle Bestimmung des wahren Verteilungskoeffizienten. Weder die experimentellen VK' - Werte noch die zur Konzentration c = 0 extrapolierten VK_{ext} - Werte stimmen mit den VK_{ber} - Werten überein, die sich aus den Permeabilitäten und den effektiven Diffusionskoeffizienten berechnen lassen. VK' - und VK_{ext} - Werte können allerdings als Richtwerte dienen. Ausgenommen sind solche Folien, bei denen starke Adsorptionserscheinungen des Arzneistoffes auftreten (Siliconfolie). Die berechneten VK_{ber} - Werte liegen für alle untersuchten Arzneistoffe in einem Bereich von etwa 2 Zehnerpotenzen.

4) Das Verteilungsverhalten der Arzneistoffe steht im Zusammenhang mit dem Quellungsvermögen der Polymeren in Wasser. So sind die errechneten Verteilungskoeffizienten VK_{ber} des lipophilen Dimetindens für die in Wasser quellenden Polyamide kleiner als für die nicht zur Wasseraufnahme befähigten Kunststoffe wie z.B. Polyethylen und Copolymere. Das umgekehrte Verhalten zeigen weniger lipophile Substanzen wie Salicylamid und das zwitterionische Liothyronin.

5) Die effektiven Membrandiffusionskoeffizienten lassen sich aus der Anlaufphase der Membrandiffusion bzw. aus der Freisetzung aus entsprechenden Kunststoffolien erhalten (zwischen etwa 10^{-7} und 10^{-12} cm^2/s) und stimmen i.a. gut überein. Adsorptionseffekte sind allerdings zu berücksichtigen.

6) Nach steigenden Diffusionskoeffizienten geordnete Kunststoffe ergeben für Salicylamid und Dimetinden die gleiche Rangfolge. Dabei zeigt das kleinere Salicylamidmolekül jeweils die größeren Diffusionskoeffizienten.

7) Eine annähernd lineare Abnahme der Diffusionskoeffizienten mit zunehmendem molekularem Volumen der Arzneistoffe läßt sich am Beispiel des Ethylen-Vinylacetat-Copolymers EVA-VK beobachten. Mit Hilfe dieser Beziehung sind Voraussagen zum Diffusionskoeffizienten anderer Substanzen möglich.

8) Aufgrund der viel größeren Variationsbreite der Diffusionskoeffizienten gegenüber den Verteilungskoeffizienten sind erstere für eine qualitative Abschätzung der Permeabilitäten unterschiedlicher Kunststoffe besser geeignet.

9) Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Polymereigenschaften und effektiven Diffusionskoeffizienten von Arzneistoffen in entsprechenden Membranen macht deutlich, daß zu seiner Abschätzung nur die Bewertung mehrerer Membranparameter zum Erfolg führt: Glasübergangstemperatur und Dichte ermöglichen eine grobe Zweiteilung der Polymermaterialien in solche mit hohen ($D > 10^{-10}$ cm^2/s) und niedrigen ($D < 10^{-10}$ cm^2/s) Diffusionskoeffizienten.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit bietet einen Ansatzpunkt zur differenzierteren Abschätzung der Diffusionskoeffizienten: Mit einem Anstieg der Wasserdampfdurchlässigkeit geht i.a. eine Zunahme des Diffusionskoeffizienten bzw. der Permeabilität einher, wobei in Wasser quellende und nicht quellende Folien unterschieden werden müssen.

Dielektrizitätskonstante und Aufnahme von lipophilen und hydrophilen Flüssigkeiten lassen eine qualitative Abschätzung der Permeabilitäten eines Arzneistoffes innerhalb einer Gruppe verwandter Polymerer zu.

10) Entsprechend den Löslichkeits - pH - Profilen läßt sich beim Vorliegen von Arzneistoffsuspensionen dissoziierender Verbindungen auch dann eine membrangesteuerte Wirkstoffabgabe nach nullter Ordnung erreichen, wenn aufgrund der pH - Verhältnisse schon große Anteile an Ionen gebildet werden. Die Spanne für eine pH - unabhängige Freisetzung entspricht derjenigen für die Existenz der Basallöslichkeit. Sie reicht von pH - Werten, bei denen die Verbindung undissoziiert vorliegt, bis mindestens in den Bereich des pK_s - Wertes und darüber hinaus.

11) Die mit einer erweiterten Gleichung für mehrprotonige Substanzen erechneten Löslichkeits - pH - Profile zeigen im Fall von Liothyronin gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten. Beim Dimetinden ergibt sich ein Löslichkeitsanstieg, der bei pH - Werten < 8 zunehmend vom theoretischen Profil abweicht. Dieses Verhalten kann auf Assoziatbildung zurückgeführt werden.

Die zur Berechnung der theoretischen Löslichkeits - pH - Profile erforderlichen pK_s - Werte der Arzneistoffe werden potentiometrisch, beim Liothyronin z.T. auch aus Mikrokonstanten ermittelt, die aus spektralphotometrischen Daten zugänglich sind.

E) Literaturverzeichnis

(1) Albert,A., Serjeant,E.P., The Determination of Ionization Constants, Verlag Chapman and Hall Ltd., London 1971

(2) Amidon,G.E., Higuchi,W.I., Ho,N.F.H., Theoretical and Experimental Studies of Transport of Micelle-Solubilized Solutes; J. Pharm. Sci. 71, 77 (1982)

(3) Baker,R.W., Lonsdale,H.K., Contolled Release: Mechanisms and Rates, Adv. Exp. Med. Biol. 47, 15 (1974)

(4) Barrer,R.M., Diffusion and Permeation in Heterogeneous Media, in Crank,J., Park,G.S., Diffusion in Polymers, Acad. Press, London 1969

(5) Barrie,J.A., Water in Polymers, in Crank,J., Park,G.S., Diffusion in Polymers, Acad. Press, London 1969

(6) Barrow,G.M., Physikalische Chemie, Teil II, Bohmann/Vieweg-Verlag, Heidelberg 1976

(7) BASF, Kunststoffe, Ludwigshafen 1979

(8) BASF, Technische Information Lupolen/Lupolen V, Ludwigshafen 1980

(9) BASF, Technische Information zum Thema Gas-, Wasserdampf- und Aromadichte

(10) BASF, Technisches Merkblatt Lupolen V 3510 K, Ludwigshafen 1979

(11) BASF, Vorläufiges Merkblatt Lupolen A 2710 HX, Ludwigshafen 1980

(12) Batzer,H., Lohse,F.: Einführung in die Makromolekulare Chemie, Hüthig u. Wepf Verlag, Basel 1976

(13) Bayer AG, Merkblatt Triacetin, Leverkusen 1970

(14) Boenig,H.V., Structure and Properties of Polymers, Thieme Verlag, Stuttgart 1973

(15) Bridicka,R., Grundlagen der Physikalischen Chemie, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977

(16) Bueche,F., Segmental Mobility of Polymers Near Their Glass Temperature, J. Chem. Phys. 21, 1850 (1953)

(17) Burger,A., Das Auflösungsverhalten von Sulfanilamid in Wasser, Pharm. Ind. 35, 626 (1973)

(18) Cordes,G., Hardemann,J., Zur Analytik eines neuen β-Rezeptorenblockers, Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 350 (1969)

(19) Cowie,M.G., Chemie und Physik der Polymeren, Verlag Chemie, Weinheim 1976

(20) Craig,L.C., Königsberg,Nm., Dialysis Studies III, Modification of pore size and shape in cellophane membranes, J. Phys. Chem. 65, 166 (1961)

(21) Crank,J., The Mathematics of Diffusion, Clarendon Press, Oxford 1970

(22) Doluisio,J.T., Crouthamel,W.G., Tau,G.H., Swintosky, J.V., Dittert,L.W., Drug Absorption III: Effect of Membrane Storage on the Kinetics of Drug Absorption, J. Pharm. Sci. 59, 72 (1970)

(23) Doluisio,J.T., Swintosky,J.V., Drug Partitioning II, In Vitro Model for Drug Absorption, J. Pharm. Sci. 53, 597 (1964)

(24) Doluisio,J.T., Swintosky,J.V., Drug Partitioning III, Kinetics of Drug Transfer in an In Vitro Model for Drug Absorption, J. Pharm. Sci. 54, 1594 (1965)

(25) Edsall,J.T., Martin,R.B., Hollingworth,B.R., Ionization of Individual Groups in Dibasic Acids, with Application to the Amino and Hydroxyl Groups of Tyrosine, Proc. Natl. Acad. U.S. 44, 505 (1958)

(26) Edward,J.T., Molecular Volumes and the Stokes-Einstein Equation, J. Chem. Educ. 47, 261 (1970)

(27) Elias,H.G., Makromoleküle, Hüthig und Wepf Verlag, Basel 1981

(28) Falk,M., Fürst,W., Arzneimittelpermeation durch künstliche Lipoidmembranen, 2. Mitt.: Mathematische Beschreibung des Substanztransportes, Pharmazie 28, 765 (1973)

(29) Flück,H., Permeabilität und Sorption von Plastikbehältern, Dtsch. Apoth. Ztg. 107, 69 (1967)

(30) Flynn,G.L., Influence of Physico - Chemical Properties of Drug and System on Release of Drugs from Inert Matrices, Adv. Exp. Med. Biol. 47, 73 (1974)

(31) Flynn,G.L., Roseman ,T.J., Membrane Diffusion II: Influence of Physical Adsorption on Molecular Flux through Heterogeneous Dimethylpolysiloxane Barriers, J. Pharm. Sci. 60, 1788 (1971)

(32) Flynn,G.L., Yalkowsky,S.H., Roseman ,T.J., Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts, J. Pharm. Sci. 63, 479 (1974)

(33) Flynn,G.L., Yalkowsky,S.H., Correlation and Prediction of Mass Transport across Membranes I: Influence of Alkyl Chain Length on Flux-Determining Properties of Barrier and Diffusant, J. Pharm. Sci. 61, 838 (1972)

(34) Garrett,E.R., Chemburkar,P.B., Evaluation, Control, and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Membranes II, J. Pharm. Sci. 57, 949 (1968)

(35) Garrett,E.R., Chemburkar,P.B., Evaluation, Control and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Membranes III: Diffusion of Barbiturates, Phenylalkylamines, Dextromethorphan, Progesterone and Other Drugs, J. Pharm. Sci. 57, 1401 (1968)

(36) Garrett,E.R., Chemburkar,P.B., Evaluation, Control and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Membranes I: Methods and Reproducibility of Steady-State Diffusion Studies, J. Pharm. Sci. 57, 944 (1968)

(37) Garrett,E., Schnelle,K., Separation and Spectrofluorometric Assay of the β-Adrenergic Blocker Sotalol from Blood and Urine, J. Pharm. Sci. 60, 833 (1971)

(38) Glasstone,S., Laidler,K.J., Eyring,H., The Theory of Rate Processes, chap. 9, McGraw - Hill, New York 1941

(39) Grimm,W., Schepky,G., Stabilitätsprüfung pharmazeutischer Zubereitungen, Arbeitsunterlagen für den Fortbildungslehrgang, Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, Mainz 1981

(40) Heilmann,K., Therapeutische Systeme, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1977

(41) Hellerich,W., Kunststoffe, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1968

(42) Higuchi,T., Physical Chemical Analysis of Percutaneous Absorption Process from Creams and Ointments, J. Soc. Cosmet. Chem. 11, 85 (1960)

(43) Higuchi,W.I., Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments, J. Pharm. Sci. 51, 802 (1962)

(44) Hill,T.L., Relative Free Energies and Dissociation Constants of Microscopic Ions, J. Phys. Chem. 48, 101 (1944)

(45) Hoechst, Lösemittel, Frankfurt/Main 1976

(46) Hoffmann,M., Krömer,H., Kuhn,R., Polymeranalytik I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977

(47) Hoffmann,M., Krömer,H., Kuhn,R., Polymeranalytik II, Thieme Verlag, Stuttgart 1977

(48) Hopfenberg,H.B., Membranes, in Kronenthal,R.L., Oser, Z., Martin,E., Polymers in Medicine and Surgery, Science and Technology Vol. 8, Plenum Press, New York 1975

(49) Hopfenberg,H.B., Formulation and Structure of Synthetic Membranes, Films and Microcapsules, in Kostelnik, R.J., Polymeric Delivery Systems, Gordon and Breach Science Publishers, New York 1978

(50) Hunt,O.L., Huff,R.B., Spencer,H.G., Sorption of Water Vapor by Hydrophilic Polymers, Official Digest 35, 113 (1963)

(51) Iljima,T., Obara,T., Isshiki,M., Seki,T., Adachi,K., Ionic Transport of Alkali Chlorides in Nylon Membrane, J. Coll. Interface Sci. 63, 421 (1978)

(52) Kalle, Datenblatt Tresaphan^{R} NNA/NND, Wiesbaden 1976

(53) Kalle, Datenblatt Genotherm^{R}, Wiesbaden 1976

(54) Kalle, persönliche Mitteilung

(55) Kasper,F., Gärtner,K., Synthetische Hochpolymere, VEB Verlag, Berlin 1976

(56) Kassis,G., Zur Optimierung von Tablettenüberzügen, Dissertation, Marburg 1981

(57) Kim,S.W., Cardinal,J.R., Wisniewsky,S., Zentner,G.M., Solute Permeation Through Hydrogel Membranes, in Rowland,S.P., Water in Polymers, ACS Symp. Series 127, Washington D.C. 1980

(58) Kim,S.W., Petersen,R.V., Feijen,J., Polymeric Drug Delivery Systems, in Drug Design, Vol. X, Acad. Press, London 1980

(59) Kincl,F.A., Benagiamo,G., I. Angee, Sustained Release Hormonal Prepartions, 1. Diffusion of various steroids through polymer membranes, Steroids 11, 673 (1967)

(60) Kortüm,G., Lehrbuch der Elektrochemie, Verlag Chemie, Weinheim 1972

(61) Kramer,S.F., Flynn,G., Solubility of Organic Hydrochlorides, J. Pharm. Sci. 61, 1896 (1972)

(62) Kumins,C.A., Kwei,T.K., Free Volume and Other Theories, in Crank,J., Park,G.S., Diffusion in Polymers, Acad. Press, London 1969

(63) Lieb,W.R., Stein,W.D., Biological Membranes behave as Non-porous Polymeric Sheets with Respect to the Diffusion of Non-electrolytes, Nature 224, 240 (1969)

(64) Lippold,B.C., pK-Werte instabiler Arzneistoffe - ihre biopharmazeutische Bedeutung und ihre Bestimmung, Pharm. u. Z. 1, 55 (1972)

(65) Lippold,B.C., Kutane Resorption - Möglichkeiten, Modelle, Beeinflussung, Acta Pharm. Technol. 27, 1 (1981)

(66) Lippold,B.C., Förster,H., Diffusion von Theophyllin durch isolierte zuschlaghaltige Ethylcellulose-Membranen, Acta Pharm. Technol. 27, 169 (1981)

(67) Lippold,B.C., Förster,H., Entwicklung, Herstellung und In vitro - Testung von peroralen Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins, Pharm. Ind., in Druck

(68) Lippold,B.C., Lippold,B.H. Sorption von Sulfonamiden durch Polyamid 6 in Abhängigkeit vom pH-Wert, Pharmazie 28, 202 (1973)

(69) Lippold,B.C., Ohm,A., in Vorbereitung

(70) Lippold,B.C., Schneemann,H., in Vorbereitung

(71) Lippold,B.C., Schneider,G.F., Zur Optimierung der Verfügbarkeit homologer quartiärer Ammoniumverbindungen, 2. Mitteilung, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 843 (1975)

(72) Lippold,B.C., Schneider,G.F., Zur Optimierung der Verfügbarkeit homologer quartärer Ammoniumverbindungen, 1. Mitteilung, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 1952 (1974)

(73) Lippold,B.H., Bindungs- und Freisetzungsverhalten von Polymethacrylsäurederivaten mit Sulfonamiden, Dissertation, München 1973

(73a) Lippold,B.H., Simulierung der gastrointestinalen Resorption von dissoziierenden Arzneistoffen mit linearem Membranmodell, 2. Mitt. Pharm. Ind. 38, 208 (1976)

(74) Lippold,B.H., Lippold,B.C., Freisetzung von Carbutamid aus Arzneiformen mit Polymethacrylsäurederivaten, Pharm. Ind. 36, 432 (1974)

(75) Lippold,B.H., Sgoll,G.B., Der Einfluß von Puffersubstanzen auf die Auflösungsgeschwindigkeit amphoterer Arzneistoffe, Pharm. Ind. 40, 841 (1978)

(76) Lippold,B.H., Ullmann,E., Sgoll,G.B., Simulierung der gastrointestinalen Resorption von dissoziierenden Arzneistoffen mit einem Membranmodell, 1. Mitteilung: Arzneistoffdiffusion durch Lipoidbarrieren unter Sink-Bedingungen, Pharm. Ind. 37, 1057 (1975)

(77) Lyman,D.J., Kim,S.W., Aquesous Diffusion Through Partition Membranes, J. Polym. Sci., Symp. C41, 139 (1973)

(78) Lyssy,G.H., Verfahren und Gerät zur Messung der Wasserdampfdurchlässigkeit von Verpackungsmaterialien, Die Verpackung 12/70, Zürich

(79) Martin,A.N., Swarbrick,J., Cammarata,A., Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1980

(80) Martin,R.B., Edsall,J.T., Wettlaufer,D.B., Hollingworth,R.B., A Complete Ionization Scheme for Tyrosine, and the Ionization Constants of Some Tyrosine Derivates, J. Biol. Chem. 233, 1429 (1958)

(81) Masoero,M.G., Permeability of plastic materials to gases, vapours, and liquids, Pharm. Act. Helv. 42, 647 (1967)

(82) Michaels,A.S., Application of the theory of molecular transport in polymers to the design of Controlled Drug Delivery Systems, Polymer Preprints 20, 332 (1979)

(83) Michaels,A.S., Bixler,H.J., Membrane permeation: theory and practice, in Progress in Separation and Purfication, Interscience, New York 1968

(84) Miyazaki,S., Ishii,K., Nadai,T., Controlled Release of Prednisolone from Ethylene-Vinyl-Acetate Copolymer Matrix, Chem. Pharm. Bull. 29, 2714 (1981)

(85) Most,C.F., Some Filler Effects on Diffusion in Silicone Rubber, J. Appl. Polym. Sci. 14, 1019 (1970)

(86) Nasim,K., Meyer,M.C., Autian,J., Permeation of Aromatic Organic Compounds from Aqueous Solutions through Polyethylene, J. Pharm. Sci. 61, 1775 (1972)

(87) Neubert,R., Fürst,W., Zeidler,R., Förster,B., Reppel, L., Arzneimittelpermeation durch künstliche Lipoidmembranen, 14. Mitt.: Einfluß des Dissoziationsgrades auf das Permeationsverhalten, Pharmazie 36, 365 (1981)

(88) Noll,W., Chemie und Technologie der Silicone, Verlag Chemie, Weinheim 1968

(89) Nürnberg,E., Köbel,E., Zur Wasserdampfpermeabilität durch Hochpolymerfolien, Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 1295 (1972)

(90) Oehme,F., Dielektrische Meßmethoden, Verlag Chemie, Weinheim 1962

(91) Osterwald,H., Eisenbach,C.D., Bauer,K.H., Wirkungsweise und Optimierungsmöglichkeiten der Anwendung von Weichmachern in Filmüberzügen, Acta Pharm. Technol. 28, 34 (1982)

(92) O'Neill,W.P., Membrane Systems, in Kydonieus,A.F., Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, Vol. I, CRC Press, Boca Raton Florida 1980

(93) Parke,T.V., Davis,W.W., Use of Apparent Dissociation Constants in Qualitative Organic Analysis, Anal. Chem. 26, 642 (1954)

(94) Pflegel,P., Thele,V., Aswaldt,K., Beziehungen zwischen der Permeabilität von Polyacrylatmembranen und Membran/Wasser - Verteilungskoeffizienten für Modellsubstanzen, Pharmazie 36, 163 (1981)

(95) Rabek,J.F., Experimental Methods in Polymer Chemistry, John Wiley & Sons, Chichester 1980

(96) Reese,D.R., Irwin,G.M., Dittert,L.W., Chong,C.W., Swintosky,J.V., Drug Partitioning I, Nonemulsifying Method for Measuring Distribution Coefficients, J. Pharm. Sci. 53, 591 (1964)

(97) Reinhart,C.T., Korsemeyer,R.W., Peppas, N.A., Macromolecular Network Structure and its Effects on Drug and Protein Diffusion, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. 2, 9 (1981)

(98) Rogers,C.E., Structural Factors Govering Controlled Release, in Paul,D., Harris,F.W., Controlled Release of Polymeric Formulations, ACS Symp. Series 33, Washington D.C. 1976

(99) Roseman ,T.J., Release of Steroids from a Silicone Polymer, J. Pharm. Sci. 61, 46 (1972)

(100) Roseman ,T.J., Yalkowsky,S.H., Physicochemical Properties of Prostaglandin $F_{2\alpha}$: Solubility Behavior, Surface Properties, and Ionization Constants, J. Pharm. Sci. 62, 2933 (1973)

(101) Rupprecht,H., Kindl,G., Zur Reaktion von Arzneistoffen mit Kieselsäureoberflächen im unpolaren Milieu, Arch. Pharm. 308, 46 (1975)

(102) Saechtlin,H., Kunststoff-Taschenbuch, Carl Hanser Verlag, München 1977

(103) Schneider,G.F., Lippold,B.C., Lettenbauer,W.A., Diffusion homologer Benzilsäurecholinesterbromide durch Lipidmembranen, Arch. Pharm. 311, 244 (1978)

(104) Schurz,J., Physikalische Chemie der Hochpolymeren, Springer Verlag, Berlin 1974

(105) Serota,D.G., Meyer,M.C., Autian,J., Effects of Structure on Permeability of Substituted Anilines from Aqueous Solutions through Polyethylene, J. Pharm. Sci. 61, 416 (1972)

(106) Sgoll,G.B., Steuerung der Freisetzung von Arzneistoffen aus Umhüllungspräparaten, Dissertation, München 1978

(106a) Shen,M.C., Eisenberg,A., Glass Transitions in Polymers, Rubber Chem. & Tech. 43, 95 (1970)

(107) Shore,P.A., Brodie,B.B., Hogben,C.A.M., The Gastric Secretion of Drugs: A pH Partition Hypothesis, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 119, 361 (1957)

(108) Sommer,F., Klassifizierung der Sorptionseigenschaften von Thermoplasten; Wechselwirkungen von Plastmaterial unterschiedlicher Struktur mit kationischen Konservierungsmitteln, Dissertation, München 1971

(109) Spencer,H.G., Effects of Chemical Composition on the Diffusion and Permeability of Water Vapor in Polymer Films, Official Digest 37, 757 (1965)

(110) Stannett,V., Simple Gases, in Crank,J., Park,G.S., Diffusion in Polymers, Acad. Press, London 1969

(111) Stannett,V., Hopfenberg,H.B., Williams,J.L., Gas, Vapor und Water Transport in Polymer Films, in Lenz, R.W., Stein,R.S., Structure and Properties of Polymer Films, Polym. Sci. & Tech., Vol. 1, New York 1973

(112) Starkweather,H.J., Water in Nylon, in Rowland,S.P., Water in Polymers, ACS Symp. Series 127, Washington D.C. 1980

(113) Stehle, R.G., Higuchi,W.I., Diffusional Model for Transport Rate Studies Across Membranes, J. Pharm. Sci. 56, 1367 (1967)

(114) Stevens,M.P., Polymer Chemistry, Addison-Wesley Publishing Comp., Inc., London 1975

(115) Stoeckhert,K., Kunststoff Lexikon, Carl Hanser Verlag, München 1975

(116) Stock, Datenblatt Acetatfolien, Starnberg 1978

(116a) Stock, persönliche Mitteilung des Herstellers

(117) Teubner,A., Einfluß verschiedener Salbengrundlagen auf die Wirksamkeit von Nicotinsäurebenzylester in Lösungssalben, Dissertation, Düsseldorf 1980

(118) Thovert,G., Sur une consequence de la théorie cinétique de la diffusion, Compt. rend. hebd. Séances Acad. Sci. 135, 579 (1902), Diffusion et théorie cinétique des solutions, ibid. 150, 270 (1910)

(119) Ueda,H., Nambu,N., Nagai,T., Permeation of Sulfonylureas through Cellulose and Dimethylpolysiloxane Membranes, Chem. Pharm. Bull. 29, 1140 (1981)

(120) van Amerongen,G.J., Aufnahme und Diffusion niedermolekularer Substanzen in Hochpolymeren, in Wolf,K.A., Kunststoffe, Bd. 1, Springer Verlag 1962

(121) Voigt,R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1975

(122) Voigt,R., Richter,B., Zur Arzneistoffpermeation durch künstliche (lipidgetränkte) Membranen, Pharmazie 29, 114 (1974)

(123) Weast,R.C., Astle,M.J., Handbook of Chemistry and Physics, CRC, Inc., Florida 1979

(124) Williams,J., The Influence of Drawing on the Transport Properties of Gases and Vapors in Polymers, in Hopfenberg,H.B., Permeation of Plastic Films and Coatings to Gases, Vapors and Liquids, Polym. Sci. & Tech., Vol. 6, Plenum Press, New York 1974

(124a) Wissenschaftlich-Technische Werke, persönliche Mitteilung

(124b) Wissenschaftlich-Technische Werke, Beschreibung und Bedienungsanleitung zur Meßzelle MFO 18 T, Weilheim 1968

(125) Wood,L.A., Glass Transition Temperatures of Copolymers, J. Polym. Sci. 28, 319 (1958)

(126) Yalkowsky,S.H., Flynn,G.L., Correlation and Prediction of Mass Transport across Membranes II: Influence of Vehicle Polarity on Flux from Solutions and Suspensions, J. Pharm. Sci. 63, 1276 (1974)

(127) Yasuda,H., Lamaze,C.E., Ikenberry,L.D., Permeability of Solutes through Hydrated Polymer Membranes, I. Diffusion of Sodium Chloride, Macromol. Chem. 118, 19 (1968)

(128) Zentner,G.M., Cardinal,J.R., Kim,S.W., Progestin Permeation through Polymer Membranes II: Diffusion Studies on Hydrogel Membranes, J. Pharm. Sci. 67, 1352 (1978)

(129) Zentner,G.M., Cardinal,J.R., Feijen,J., Song,S.K., Progestin Permeation through Polymer Membranes, IV. Mechanisms of Steroid Permeation and Functional Group Contributions to Diffusion through Hydrogel Films, J. Pharm. Sci. 68, 970 (1979)

Lebenslauf

Johann Friedrich Lichey	geboren am 16.12.1950 in Haunstetten als Sohn des Städt. Angestellten Friedrich Lichey und seiner Ehefrau Johanna, geb. Engelhardt. Seit 1975 verheiratet mit Rosemarie Lichey, geb. Bröll; 1 Kind
Schulbildung:	1957 - 1961 Volksschule Haunstetten 1961 - 1970 Peutinger-Gymnasium, Augsburg
Reifeprüfung:	20.6.1970 in Augsburg
Wehrdienst:	1970 - 1971 in Kempten/Allgäu
Berufsausbildung:	
Praktikantenzeit:	1971 - 1973 Johannes-Apotheke, Augsburg, Apotheker G. Brumann
Pharmazeutisches Vorexamen:	10.9.1973 in Augsburg
Studium der Pharmazie:	SS 1974 - SS 1977 an der Ludw.-Max-Universität in München
Pharmazeutische Prüfung:	28.10.1977 in München
Approbation als Apotheker:	28.11.1977
Wissenschaftliche Arbeit:	März 1978 - Nov. 1981 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B.C. Lippold und Frau Dr. B.H. Lippold am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf Von April 1978 - Juni 1979 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle, seit Juli 1979 wissenschaftlicher Angestellter

Copy + Sofortdruck GmbH

Bilker Allee 173 4000 Düsseldorf 1 Telefon 02 11 / 31 70 20

Copy-, Offsetdrucke, Xerox-Kopien, Repros, Binden, Papierverarbeitung